UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS NECKER - ENFANTS MALADES

72

Année 1972 THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Françoise DANIS, née GOUÉ
née le 14.12.36 à Bordeaux (33)
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DE LA FONCTION SURRENALIENNE DES ENFANTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

RESULTATS DE L'EPREUVE A LA METOPIRONE AVEC DOSAGE DU 11-DESOXYCORTISOL PLASMATIQUE

Président : M. ROYER, Professeur

UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1972 THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Françoise DANIS, née GOUÉ
née le 14.12.36 à Bordeaux (33)
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DE LA FONCTION SURRENALIENNE DES ENFANTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

RESULTATS DE L'EPREUVE A LA METOPIRONE AVEC DOSAGE DU 11-DESOXYCORTISOL PLASMATIQUE

Président : M. ROYER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma mère dont la ténacité m'a permis de faire mes études de médecine.

A Monsieur le Professeur ROYER

A Monsieur le Docteur LIMAL

A tous mes maîtres d'Externat

A tous mes maîtres d'Internat

P L A N

INTRODUCTION

I GENERALITES SUR LES INSUFFISANCES HYPOPHYSAIRES DE L'ENFANT

A - Hypopituitarisme global et dissocié (p. 1)
- Déficits isolés en ACTH
- Le déficit corticotrope associé aux autres déficits

Discrétion séméiologique de l'insuffisance corticotrope (p. 2)

B - Rappel des tests d'exploration les plus couramment utilisés (p. 2)

1. Le rythme nycthéméral du cortisol et de l'ACTH
2. L'épreuve à la lysine vaso-pressine
3. L'hypoglycémie insulinique

II LE TEST A LA METOPIRONE

A - Principe (p. 3)

B - Rappel pharmacologique de la métopirone (p. 4)

1. Formule
2. Métabolisme
3. Modes d'administration
4. Rapports effets - doses
5. Mode d'action
6. Tolérance

C - Le test à la métopirone (p. 5)

1. Précautions à prendre
2. Les protocoles utilisés
   a) les tests utilisant le dosage des stéroïdes urinaires
   b) les tests utilisant le dosage des stéroïdes plasmatiques
      les tests courts (p. 7)

TRAVAIL EXPERIMENTAL PERSONNEL

I RAPPEL DU PRINCIPE DU DOSAGE DES STEROIDES PAR LA METHODE RADIO-ISOTOPIQUE DE COMPETITION

A - Principe (p. 9)

B - Les 3 étapes de ce dosage (p. 10)

II MATERIEL ET METHODES

A - MATERIEL CLINIQUE (p. 11)

- Observations cliniques

B - METHODOLOGIE (p. 16)

1. Protocoles d'étude :

a. Le test court à la métopirone

b. Le test à l'insuline

2. Techniques de dosage :

a. Dosage du cortisol lors de l'hypoglycémie insulinique (p. 18)

b. Dosage du F et du S au cours du test à la métopirone (p. 22)

III RESULTATS ET DISCUSSION

A - Le test à la métopirone (p. 27)

1. Détails du protocole d'administration
2. Résultats du test court chez les normaux et les insuffisants hypophysaires
3. Valeurs du S avant métopirone (p. 32)
4. Valeurs du F après métopirone (p. 33)
5. Corrélations avec le test standard à la métopirone (p. 33)

B - Résultats du test à l'insuline et corrélations avec le test à la métopirone (p. 34)

CONCLUSIONS (p. 37)

INTRODUCTION

La fréquence avec laquelle nous avons eu, dans la clinique des maladies du métabolisme chez l'enfant (Service du Professeur Pierre Royer) à explorer des enfants atteints d'insuffisance hypophysaire nous a incité à étudier particulièrement la fonction corticotrope de ces sujets.

Pour cela nous avons utilisé un test permettant le dosage du cortisol et du 11-Desoxycortisol plasmatique avant et après une prise unique de métopirone. Ce sont les résultats de ce test que nous allons exposer, ainsi que les chiffres de cortisol plasmatique obtenus sous stimulation par l'hypoglycémie insulinique chez ces mêmes malades.

I GENERALITES SUR LES INSUFFISANCES HYPOPHYSAIRES DE L'ENFANT

A - Chez l'enfant, comme chez l'adulte, l'hypopituitarisme est tantôt global, tantôt et le plus souvent dissocié (1-9) n'intéressant que quelques unes, voire une seule des différentes fonctions hypophysaires ; un déficit unique étant d'ailleurs susceptible de se compléter ultérieurement et dans un ordre variable de déficits associés.

Ainsi se trouvent réalisés des syndromes assez variés dont la cause peut être rapportée parfois à une tumeur ou une séquelle d'affections diverses (méningite en particulier) ; ailleurs l'insuffisance hypophysaire est d'origine "idiopathique".

Il est important de noter que aucune formule déficitaire n'est spécifique d'une étiologie quelconque (6, 10).

- L'existence de déficits isolés en ACTH est problématique chez l'enfant. Une dizaine d'observations de la littérature intéressant des adultes ont été

groupées en 1966 par ODELL (11). Chez l'enfant le rôle éventuel d'un déficit en ACTH isolé à l'origine de certaines hypoglycémies récurrentes n'est certainement pas à exclure mais les documents s'y rapportant - dont certains sont déjà anciens - pèchent souvent par manque d'utilisation des techniques modernes comme celle du dosage de l'ACTH plasmatique. L'observation de HUNG et MIGEON (12) où un tel déficit isolé est prouvé indique bien qu'il doit être recherché dans toute hypoglycémie fonctionnelle. Il importe cependant, tant cette entité est exceptionnelle, d'éliminer un trouble surrénalien primitif, en particulier une insuffisance gluco-corticoïde isolée récemment décrite par MIGEON et coll. (13) avec une insensibilité de la synthèse du cortisol à l'ACTH.

- Le déficit corticotrope est ainsi dans la majorité des cas associé à un déficit des autres hormones hypophysaires. En outre, dans l'ensemble des insuffisances hypophysaires il existe dans plus de la moitié des cas (14-16) venant par ordre de fréquence selon RABKIN (10) et BRASEL (5) en troisième position après l'atteinte des fonctions somatotrophique et gonadotrophique et avant l'atteinte de la fonction thyréotrope.

  Dans le manisme hypophysaire idiopathique et sporadique il existerait dans un tiers des cas environ (3, 5, 7, 9).

  Or l'insuffisance corticotrope a, de loin, la séméiologie d'insuffisance hormonale la plus effacée cliniquement dans les insuffisances hypophysaires (3, 6, 8, 9). Cette discrétion sémiologique s'explique par le fait que le déficit cortico-surrénalien paraît privé de la plus explicite de ses composantes : le déficit minéralo-corticoïde.

  C'est dire l'importance des épreuves capables de la mettre en évidence et nous rappellerons maintenant brièvement les tests qui sont utilisés le plus souvent.

B - Rappel des tests les plus couramment utilisés :

1 - La notion de rythme nycthemeral de la cortisolémie (17-18) secondaire au rythme circadien de l'ACTH (19-21) est bien classique mais il faut y ajouter la notion suivante récemment rapportée par WEITZMAN et coll. (22) : la cortisolémie subit des variations en dents de scie amples et brèves, dont seule l'intégration reproduit la courbe classique du rythme circadien.

Comme il n'est pas possible en pratique d'étudier les variations nycthémérales de l'ACTH et du cortisol en faisant des prélèvements de sang très rapprochés, il est donc nécessaire de faire appel à des épreuves de stimulation.

Parmi celles-ci citons :

2 - L'épreuve à la lysine vaso-pressine :

L'administration à des doses pharmacologiques de vaso-pressine naturelle (23-24) ou synthétique (25-30) provoque une élévation du cortisol plasmatique chez les sujets normaux.
On pensait généralement qu'elle provoquait une libération d'ACTH hypophysaire (31-39) par un mécanisme comparable à celui du C.R.F. (25, 40-43). En fait son point d'impact hypothalamique et/ou hypophysaire est encore discuté (41, 44-45).

3 - L'hypoglycémie insulinique est également très utilisée actuellement (46-54). Rappelons que ce test permet aussi d'explorer la fonction somatotrophique et que les deux études peuvent être couplées lors de la même épreuve.

4 - Le test à la métopirone enfin, que nous allons étudier plus spécialement.

II LE TEST A LA METOPIRONE

Il a une place bien à part parmi les tests de stimulation car il fait plus directement appel au mécanisme de rétro-contrôle physiologique entre le cortisol (F) et l'ACTH.

A - PRINCIPE :

- Dans la chaine de biosynthèse du cortisol, son précurseur immédiat est le 11-desoxycortisol ou cortexolone ou composé S.
  La réaction d'hydroxylation qui permet de passer du composé S au cortisol se fait sous l'action d'une enzyme : la 11 hydroxylase.
  Le schéma de la synthèse du cortisol est le suivant :

  Cholestérol ⇢ Progestérone → 17OH Progestérone
  → 11 desoxycortisol (S) → cortisol (F)

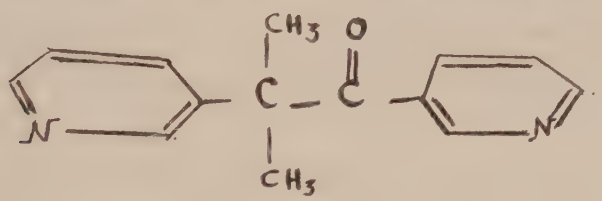
- La métopirone par son effet de blocage de la 11 hydroxylation entraine l'arrêt de la secrétion de F.
  Ce dernier étant seul capable de réguler la décharge d'ACTH, il s'ensuit une augmentation de la secrétion de l'ACTH, si la fonction corticotrope est

normale, qui se traduira par une augmentation des composés surrénaliens en amont du cortisol, c'est à dire essentiellement le composé S.

B - RAPPEL PHARMACOLOGIQUE

1 - Formule :

- La métopirone ou SU 4885 ou métyrapone répond à la formule suivante :



2 methyl - 1 - 2 bis (3 pyridyl) - 1 propanone

- Elle a été synthétisée en 1958 par BENCZE et ALLEN (55) au cours de travaux destinés à découvrir une substance capable d'inhiber la synthèse des stéroïdes surrénaux comme l'amphénone B à laquelle elle s'apparente, mais douée d'une meilleure tolérance pour l'homme.

2 - Métabolisme (56) :

- Elle est très rapidement absorbée par le tube digestif.
- Son taux plasmatique peut être dosé par la méthode fluorométrique de MEIKLE et coll. (57).
  Dans l'organisme la demi-vie du produit actif est très brève : 20 minutes pour SPRUNT et coll. (56).
- La métopirone est inactivée avant tout dans le foie. Il semble que le principal métabolite éliminé dans les urines soit la métopirone réduite.

3 - Modes d'administration :

- Elle peut s'administrer par voie buccale ou par voie veineuse.
- La voie veineuse est peu utilisée en France mais beaucoup plus dans certains groupes Anglo-saxons (58-61).

4 - Rapports effet - dose :

- A faibles doses (14, 62) le SU 4885 est un inhibiteur relativement spécifique de la 11β hydroxylase.
  Le proucentage d'inactivation s'élève en fonction de la dose de métopirone utilisée (62-64).
- La comparaison entre les tests utilisant le SU per os et la métopirone intra-veineuse a permis de conclure que, à doses égales, la métopirone

per os suscite une réponse plus nette que la métopirone intra-veineuse et permet donc de mieux séparer les sujets normaux et les sujets pathologiques. Ceci tient au fait que l'inhibition est plus prolongée alors qu'elle cesse peu de temps après la perfusion (65-67).

5 - Mode d'action :

- La démonstration de la sortie d'ACTH sous métopirone a pu être faite en dosant directement l'ACTH plasmatique : ceci confirme le mode d'action de la métopirone (61, 68-73).
- Le mécanisme précis de l'effet de la métopirone sur la 11 hydroxylation est discuté (74-78).

6 - Tolérance :

- D'une manière générale la métopirone est bien tolérée mais il est nécessaire de ne pratiquer ce test que sous surveillance en milieu hospitalier.
- Cependant un certain nombre d'incidents ou d'accidents peuvent survenir :

a. Les incidents mineurs : les plus fréquents, ils sont bénins et rapidement régressifs.
   - nausées
   - céphalées
   - vertiges et étourdissements transitoires débutant après la prise de métopirone et s'estompant rapidement.

b. Les troubles digestifs sont rares et LELONG et coll. (4) ne rapportent que 3 incidents mineurs sur 150 observations.

c. En cas de métopirone intra-veineuse, risque d'irritation veineuse.

d. Enfin des accidents graves pouvant être mortels : ce risque de décompensation surrénalienne est minime. Ces accidents rarissimes ne sont pas cités chez l'enfant. Il importe cependant de ne pas faire de test à la métopirone chez des sujets en état d'agression c'est à dire présentant un état infectieux fébrile.

C - LE TEST A LA METOPIRONE :

- Les premières expérimentations de ce composé sont dues chez l'animal à JENKINS et coll. (62) et à CHART et coll. (79).

Le produit administré chez l'animal pendant un certain temps provoque l'apparition d'un syndrome clinique et biologique comparable à celui de l'hyperplasie

surrénale par bloc en 11β hydroxylase (80-81).

- C'est LIDDLE et coll. (82) qui en 1958 ont utilisé pour la première fois la métopirone chez l'homme.

1 - Rappelons les précautions à prendre pour que ce test soit effectué dans les meilleures conditions possibles.

Il faut :

- Théoriquement s'assurer que la surrénale réagit normalement à l'ACTH exogène.
- Suspendre l'absorption de tout médicament susceptible de modifier la réponse du test :

a. surtout tout traitement corticoïde pouvant perturber les dosages.
b. mais aussi les médications oestro-progestatives (64).
c. et certains médicaments agissant sur le système nerveux central et qui pourraient modifier le fonctionnement de la région hypothalamo-hypophysaire :

. les hypnotiques et antiepileptiques : entre autre le gardénal et les diphenylhydantoïnes (83-86).
. mais aussi d'usage moins courant chez l'enfant :
les dérivés des phénothiazines (87)
les sédatifs et tranquillisants (88-89)

2 - Les protocoles utilisés :

- A partir du test mis au point par LIDDLE et coll. (82) différents protocoles ont été proposés chez l'adulte.
- Chez l'enfant c'est STEIKER et coll. (1) qui utilisèrent les premiers ce test en 1961.
En 1962, GANS et coll. (90) publièrent les résultats d'épreuve à la métopirone par voie intra-veineuse chez l'enfant.
Depuis lors différents protocoles ont été publiés (4, 5, 7, 16, 47, 71, 91).
- La réponse au test à la métopirone peut être jugée par :
. le dosage des stéroïdes urinaires
. plus récemment le dosage des stéroïdes plasmatiques
. enfin le dosage de l'ACTH non pas tant par méthodes biologiques (92-94) que radio-immunologiques (95-96) plus sensibles mais de pratique moins courante.

a. Nous n'insisterons pas sur les tests utilisant le dosage des stéroïdes urinaires :

- dosage des 17 OHCS généralement dosés par la méthode de Porter et Silber.
- dosage du métabolite tétrahydrogéné du composé S ou THS urinaire (47, 97-99).

Les réponses anormales en cas d'insuffisance corticotrope seront donc :

- soit des réponses nulles : pas d'élévation ou élévation minime des 17 OHCS
- soit des réponses faibles et il est parfois très difficile de dire si la réponse est à la limite inférieure de la normale ou si elle est pathologique.

Il faut néanmoins connaître l'existence de réponses retardées en cas d'hypothyroïdies primitives ou secondaires (59, 100, 101). L'interprétation de ce retard n'est pas certaine (102). Si le test à la métopirone est indirectement touché par un déficit en TSH, la réponse n'est apparemment pas touchée par l'absence d'hormone somatotrophique, gonadotrophique ou anti-diurétique (59).

Ces dosages urinaires ont des inconvénients théoriques, la justesse de l'épreuve dépendant (65) :

- de la justesse des recueils urinaires
- de la réduction et conjugaison dans le foie des glucocorticoïdes
- de la clearance rénale des métabolites hydrogenés.

b. Parmi les protocoles utilisant le dosage des stéroïdes plasmatiques :

- nous citerons seulement les techniques proposées par DE MOOR et coll. (60), GOLD et coll. (103) et celle mise au point par HENKE et DOE en 1967 (65).
- nous détaillerons plus loin les techniques de dosage utilisant la liaison stéroïde-protéine (ou méthode par compétition pour la protéine liante).
- enfin récemment ont été mis au point chez l'adulte des tests à la métopirone dits "courts" ou rapides :
  - . tout d'abord GUILLEMANT et coll. (104) avec prises très rapprochées de métopirone (dose totale donnée en 2 heures 1/2.

- puis en 1970 JUBIZ et coll. (105) proposent un test avec une dose unique de métopirone à minuit : en effet dans une précédente communication (67) ils avaient observé que la réponse du 11 desoxycortisol était plus importante au moment de la montée matinale normale, circadienne de l'ACTH.

TRAVAIL EXPERIMENTAL PERSONNEL

I RAPPEL DU PRINCIPE DU DOSAGE DES STEROIDES PAR LA METHODE RADIO-ISOTOPIQUE DE COMPETITION :

L'introduction des techniques de dosage utilisant la liaison stéroïde-protéine a permis de faire un grand pas dans le dosage des stéroïdes plasmatiques, car elle permet un dosage relativement simple sur de faibles volumes de sang. Elle permet donc des dosages sériés même chez l'enfant

A - Le principe en est le suivant : les stéroïdes plasmatiques sont en majeure partie dans le sang, non pas libres mais liés à des protéines de transport. Ces protéines de transport sont de deux types (106-107) :

- . des protéines liantes spécifiques : de haute affinité, de basse capacité mais de grande spécificité (108)
- . des protéines liantes non spécifiques, de basse affinité, de haute capacité mais n'ayant pas de spécificité de liaison.

C'est ainsi que la protéine liante spécifique du cortisol est appelée cortico-stéroïd binding globulin (C.B.G.) par DAUGHADAY (109) ou transcortine par SLAUNWHITE et coll. (110) mais elle lie aussi d'autres stéroïdes. La protéine liante non spécifique étant représentée en particulier par l'albumine.
La solubilisation des stéroïdes plasmatiques aux concentrations physiologiques ne nécessite pas la présence de protéines. En fait leur rôle est assez obscure (106) : il a été suggéré qu'elles pouvaient agir comme réservoir ou comme système tampon du stéroïde libre qui est considérée comme la forme seule active. Elles doivent cependant avoir un rôle plus actif, par exemple dans le transport des hormones vers leurs organes cibles respectifs ou dans le passage du stéroïde secrété des cellules dans le sang.

Le principe de la méthode d'analyse par la liaison stéroïde-protéine liante spécifique implique le déplacement d'un stéroïde marqué fixé en quantité connue sur sa protéine de liaison spécifique, par un stéroïde non marqué à doser. Le déplacement du stéroïde radio-actif sera proportionnel à la quantité de stéroïdes non marqués à doser (111). On utilise habituellement le terme de

"compétition" pour la protéine liante (112), en fait le terme de déplacement serait bien meilleur puisqu'il s'agit du déplacement d'une molécule marquée par une molécule froide identique.

B - Ce sont MURPHY et coll. (113-114) qui les premiers proposèrent cette méthode de dosage pour le cortisol et en définirent les trois étapes :

Soit un stéroïde à doser dans un échantillon de plasma.

1 - La protéine liante présente dans le plasma à doser doit être d'abord précipitée et le stéroïde est extrait par un solvant.

2 - L'extrait est alors incubé avec une solution de Transcortine (ou CBG) liée à une quantité connue de stéroïde radioactif dit traceur. Le stéroïde à doser (non radioactif ou froid) en équilibre dynamique avec le stéroïde traceur va venir, selon la loi d'action de masse, déplacer une certaine quantité de ce stéroïde traceur. Le déplacement du stéroïde radioactif est proportionnel à la quantité de stéroïde froid présent dans le plasma.

3 - Les fractions liées à la protéine et non liées vont alors être séparées par différentes méthodes, et la distribution du traceur déterminée.
Le stéroïde de l'échantillon est alors dosé en comparant le déplacement du traceur avec les déplacements obtenus en incubant la même quantité de traceur lié à la C.B.G. avec des quantités connues et croissantes du même stéroïde froid que celui à doser dans le plasma.

Mais on doit préciser deux faits :

a. La Transcortine lie fortement le cortisol et la corticostérone, mais aussi la progestérone, la 17 OH progestérone et le 11 desoxycortisol (111, 115). De plus, elle lie mais à un moindre degré l'aldostérone, la testostérone et quelques stéroïdes conjugués. Les différentes méthodes de dosage s'efforceront d'être le plus spécifique possible pour un stéroïde donné.

b. La présence dans le plasma d'une grande quantité d'albumine, de large capacité mais de basse affinité perturbe le dosage. La spécificité de la méthode sera donc améliorée en augmentant la concentration de la transcortine ou en diminuant celle de l'albumine ; ceci est obtenu par dilution, la participation de l'albumine devient alors négligeable (111).

Enfin, le temps 3 de séparation des stéroïdes lié et libre peut se faire de différentes manières (116) : par dialyse à l'équilibre (113), filtration sur gel de sephadex (114) et surtout par des adsorbants.

C'est ainsi que en 1967 MURPHY et coll. (116), à la suite des travaux de NUGENT et coll. (117) utilisent des adsorbants qui entrainent la fraction libre du stéroïde : les adsorbants les plus fréquemment employés sont la terre de Fuller, le Florisil, le charbon enrobé de Dextran. La spécificité de cette méthode a été rediscutée par LORAS et coll. (118).

c. Le dosage du composé S demande une extraction différentielle. Ceci a été réalisé par différentes techniques (65, 104, 116, 119, 120) et en 1969 par MEIKLE et coll. (121).

II MATERIEL ET METHODES

A - MATERIEL CLINIQUE

- Le test avec prise unique de métopirone et dosage du cortisol et du 11 desoxy-cortisol plasmatiques a été utilisé chez :
  - . 5 enfants normaux âgés de 1 an 5 mois à 14 ans 7 mois pris comme témoins (enfants hospitalisés pour des raisons variées : rhinopharyngites ... dans tous les cas ils ont été étudiés à distance de l'épisode aigu).
  - . 13 enfants atteints d'insuffisance hypophysaire. Ces enfants ont eu, par ailleurs, un test à l'insuline avec étude de la cortisolémie.

- Nous distinguons 2 groupes d'insuffisants hypophysaires :

1. Un groupe d'insuffisants hypophysaires idiopathiques (7 enfants) comprenant :
   - 3 cas de déficit isolé en STH
   - 3 cas de déficits hypophysaires multiples
   - 1 cas de diabète insipide isolé.
2. Un groupe d'insuffisants hypophysaires par lésions décelables du système nerveux central (6 enfants) comprenant :
   - 4 craniopharyngiomes
   - 1 pinéalome
   - 1 tumeur du plancher du IIIe ventricule.

OBSERVATIONS DES ENFANTS INSUFFISANTS HYPOPHYSAIRES (Tableau I p. 15) :

. Tous ces enfants ont eu une étude de l'hormone de croissance sous stimulation par l'arginine et l'insuline (une élévation de la STH plasmatique à moins de 5 ng/ml étant considérée comme anormale) - des dosages de l'iodémie organique (la normale pour le laboratoire étant de 4 à 7 gamma/100 ml).

. 9 d'entre eux avaient eu un test à la métopirone avec dosage des 17 OHCS urinaires, dont les résultats sont portés sur le tableau III.

Nous exprimerons le retard de croissance en déviations standard (DS) par rapport à la taille normale pour l'âge chronologique.

Observation n°1 BOU... Patrick 5 ans 4 mois

- retard de croissance s'accentuant progressivement (-2 DS à 18 mois, - 4 DS à 5 ans)
- déficit prouvé en STH - iodémie normale - métopirone standard : normale

Diagnostic : déficit isolé en STH.

Observation n°2 GUI... Patricia 7 ans 10 mois

- retard de croissance remarqué à l'âge de 3 ans. A 5 ans 9 mois : taille à -5 DS. Mise alors aux anabolisants de synthèse et à l'extrait thyroïdien malgré une iodémie normale : depuis lors sa taille reste dans le couloir de -3,5 DS.
- déficit prouvé en STH - iodémie normale - métopirone standard : normale.

Diagnostic : déficit isolé en STH.

Observation n°3 MEN... Yvan 14 ans 9 mois

- retard de croissance, s'accentuant progressivement (-4,5 DS dans la petite enfance, actuellement évolue à -7 DS). Début de puberté spontanée.
- déficit prouvé en STH - iodémie normale - métopirone standard normale.

Diagnostic : déficit isolé en STH.

Observation n°4 ROU... Olivier 4 ans 6 mois

- retard de croissance noté à partir de 6 mois. Depuis l'âge de 18 mois évolue entre -4 et -5 DS.
- déficit prouvé en STH - iodémie normale - métopirone standard : réponse pathologique (de plus secrétion du cortisol faible).

Diagnostic : insuffisance hypophysaire avec déficits en STH et en ACTH.

Observation n°5 CHA... Sophie 12 ans 7 mois

- retard de croissance : à 20 mois taille à -3 DS. Depuis l'âge de 4 ans est à l'extrait thyroïdien, aux anabolisants et à l'hormone de croissance discontinus : sa taille évolue entre -3 et -4 DS. Début de pilosité pubienne, aucun autre signe de puberté.
- déficit probable en STH (STH non dosable car présence d'anticorps circulants) - iodémie basse avant la mise en route du traitement par l'extrait thyroïdien - métopirone standard : réponse pathologique.

Observation n°6 LOR... Patrick 16 ans

- retard de croissance s'accentuant progressivement (-4 DS à 4 ans, -7 DS à 12 ans 1/2). Depuis l'âge de 12 ans 1/2 est à l'extrait thyroïdien, aux anaboli-sants de synthèse et à l'hormone de croissance discontinus. Pas de signe de puberté.
- déficit prouvé en STH - iodémie basse (avant l'extrait thyroïdien) - métopirone standard : un premier test a donné une réponse très pathologique, un deuxième une réponse normale mais existence d'une opsiurie à 10 % corrigée par l'hydro-cortisone et secrétion cortisolique diminuée.

Diagnostic : insuffisance hypophysaire avec déficits en STH, TSH, ACTH discret mais certain.

Observation n°7 SIA... Karim 3 ans 4 mois

- apparition d'un diabète insipide pitresso-sensible à l'âge de 10 mois. Un frère présente lui aussi un diabète insipide.
- taille normale.

Diagnostic : diabète insipide isolé familial.

Observation n°8 CHA... Jean-Pierre 9 ans 9 mois

- craniopharyngiome opéré en décembre 69 (à 7 ans 7 mois).
  - n'a pas eu d'examens biologiques hormonaux en pré-opératoires. Pas de retard de croissance.
  - dans les suites post-opératoires : diabète insipide nécessitant un traitement par la post-hypophyse.
  - 1 mois après l'intervention : déficit prouvé en STH - iodémie indosable (lipiodol récent) - métopirone standard : réponse pathologique (mis à l'hydro-cortisone).
  - 5 mois après l'intervention : apparition de signes cliniques d'hypothyroïdie (mis à l'extrait thyroïdien).
  - 2 ans après l'intervention : pas de retard statural (-1 DS).

Diagnostic : cranio-pharyngiome. Déficits en STH, TSH, ACTH, ADH.

Observation n°9 AOU... Roselyne 10 ans 8 mois

- craniopharyngiome opéré en octobre 68 (7 ans 9 mois).
  - en pré-opératoire taille normale, déficit prouvé en STH - iodémie normale.
  - en post-opératoire : diabète insipide nécessitant un traitement par la post-hypophyse - iodémie basse (mise à l'extrait thyroïdien) - métopirone standard : réponse pathologique (mise à l'hydrocortisone).
  - 8 mois après : ralentissement de la croissance.
  - 2 ans 1/2 après : taille à -2 DS. Pas de signes de puberté.

Diagnostic : cranio-pharyngiome. Déficits en STH, TSH, ACTH, ADH.

Observation n°10 POI... Elisabeth 11 ans 8 mois

- cranio-pharyngiome opéré en novembre 71 (11 ans 8 mois).
  - en pré-opératoire : retard de croissance à -4 DS, pas de signe de puberté.
  - déficit prouvé en STH - iodémie basse.
  - en post-opératoire : diabète insipide transitoire.

Diagnostic : cranio-pharyngiome. Déficits en STH, TSH. Déficit en ACTH ?

Observation n°11 QUI... Jeanne-Marie 12 ans 6 mois

- cranio-pharyngiome opéré en octobre 70 (11 ans 5 mois)
  . en pré-opératoire retard de croissance à -5,5 DS (était pour cela à l'extrait thyroïdien) - opsiurie à 27 % (mise à l'hydrocortisone).
  . en post-opératoire : diabète insipide modéré ne nécessitant pas de traitement.
  . 1 an après l'intervention : retard de croissance identique. Pas de signe de puberté. Déficit prouvé en STH.

Diagnostic : cranio-pharyngiome. Déficits en STH, TSH, ACTH, ADH.

Observation n°12 HOR... Philippe 15 ans 4 mois

- apparition brutale en juin 70 (14 ans) d'un diabète insipide pitressino-sensible. Découverte en novembre 70 de calcifications pinéales. Encéphalographie gazeuse normale. Taille à -1,5 DS. Puberté en cours. STH limite (pic à 5,8 ng) - iodémie normale - métopirone standard : réponse pathologique.
- en octobre 71 : hypertension intra-crânienne. Nouvelle encéphalographie gazeuse : tumeur pinéale. Iodémie normale. Taille à -1,5 DS.

Diagnostic : pinéalome (a été valvé puis irradié). Déficit probable en STH, ACTH, ADH.

Observation n°13 AZO... Marco 14 ans 3 mois

- tumeur du plancher du IIIe ventricule. Dérivation de Torkildsen le 3.11.67 (10 ans 4 mois).
  . en post-opératoire : apparition d'un diabète insipide (probablement révélé par la corticothérapie) nécessitant un traitement.
  . en avril 71 : retard de croissance à -3 DS (on retrouve rétrospectivement une cassure de la courbe à 10 ans). Début de pilosité pubienne. Déficit prouvé en STH - iodémie normale.
  . en novembre 71 : taille à -4 DS.

Diagnostic : tumeur du plancher du IIIe ventricule. Déficit en STH, ADH. Déficit en ACTH ?

TABLEAU I

Observations cliniques

		Sexe	A.C	Taille T cm	Taille DS	DIAGNOSTIC	DEFICITS HYPOPHYSAIRES STH	TSH	ACTH	ADH
1	BOU... Patrick	M	5.4	91	-4,5	Déficit isolé en STH	+	0	0	0
2	GUI... Patricia	F	7.10	107	-3,5	Déficit isolé en STH	+	0	0	0
3	MEN... Yvan	M	14.9	124	-7	Déficit isolé en STH	+	0	0	0
4	ROU... Olivier	M	8.7	108	-5	Insuffisance hypophysaire	+	0	+	0
5	CHA... Sophie	F	12.7	129	-4	Insuffisance hypophysaire	+	+	+	0
6	LOR... Patrick	M	16	127	-7	Insuffisance hypophysaire	+	+	+	0
7	SIA... Karim	M	3.4	95	0	Diabète insipide familial	0	0	∪	+
8	CHA...Jean-Pierre	M	9.9	129	-1	Cranio-pharyngiome	+	+	+	+
9	AOU... Roselyne	F	10.8	126	-2	Cranio-pharyngiome	+	+	+	+
10	POI... Elisabeth	F	11.8	124	-4	Cranio-pharyngiome	+	+	?	0
11	QUI... Jeanne-Marie	F	12.6	119	-5,5	Cranio-pharyngiome	+	+	+	+
12	HOR... Philippe	M	15.4	159	-1,5	Pinéalome	?	0	+	+
13	AZO... Marco	M	14.3	138	-4	Tumeur du plancher du III V.	+	0	?	+

A.C : âge chronologique

B - METHODOLOGIE

I - Protocoles d'étude :

a. Le test court à la métopirone :

- Jour 1 :

  - à 8h du matin :
    . prélever 5 ml de sang dans une seringue rincée à l'héparine. Transvaser dans un tube sec réfrigéré (cubes de glace).
    . centrifuger à -4°C. Recueillir le plasma.
    . stocker au freezer à -20°C.

  - à minuit :
    . donner les gélules de métopirone (Ciba) à raison de 30 mg/kg de poids (en arrondissant au multiple de 250mg, supérieur).
    . faire absorber en même temps :
      un verre de lait ou un yaourt
      avec un sandwich ou gâteaux secs selon l'âge.
      (ceci pour éviter l'irritation gastrique mais aussi pour prolonger l'absorption de la métopirone au cours de la nuit (105).

  - surveillance des réactions de l'enfant de minuit à 8h du matin à la recherche de nausées, vomissements, céphalées, vertiges ; prises de la T.A. Ces éléments étant consignés par l'infirmière présente dans la salle sur une feuille spéciale.

- Jour 2 :

  - à 8h du matin :
    . prélever le sang dans les mêmes conditions, centrifuger et sotcker au freezer à -20°C.

b. Le test à l'insuline est fait le matin à 8h suivant le protocole de PENNY, BLIZZARD et DAVIS (122) qui réunit en une seule épreuve l'exploration de l'hormone de croissance sous stimulation par l'arginine et l'insuline. L'épreuve se fait sur un malade à jeun, au repos ; elle dure du temps -15' au temps 150' (2 h 45 en tout au minimum).

  - Les prélèvements de sang veineux ont lieu aux temps -15' 0' 15' 30' 45' 90' 105' 120' 135' 150' (voir tableau II p. 17).

  - L'arginine (0,5g/kg) passe en perfusion du temps 0 au temps 30'.

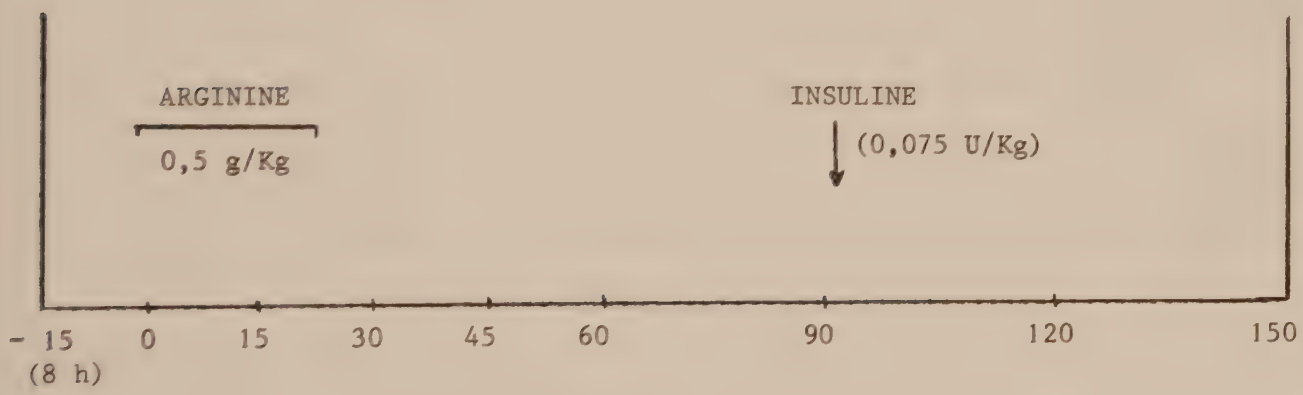
- L'injection d'insuline I.V. est faite juste après le prélèvement au temps 90', à raison de 0,075 U/Kg (insuline ordinaire Endopancrine).

La glycémie est dosée à tous les temps, par la méthode à la glucose oxydase. Les prélèvements pour dosage du cortisol plasmatique ont eu lieu aux temps -15', 90', 120', 150'. Ces prélèvements sont centrifugés à -4°C puis stockés au freezer à -20°C.

Tableau II

Protocole du test à l'Arginine et à l'Insuline

STH	STH	STH	STH	STH	STH	STH	STH	STH	STH	STH
G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
F						F		F		F



STH : prélèvements pour dosage de la STH
G : prélèvements pour dosage de la glycémie
F : prélèvements pour dosage du cortisol

2 - Techniques de dosage : (tous les dosages sont faits en double).

a. Dosage du cortisol (F) lors de l'hypoglycémie insulinique (123).

Méthodologie I correspondant au schéma I p. 20.

- 100 µl de plasma sont pipetés à l'aide d'une seringue Eppendorf, après centrifugation (4°C durant 10 mn, 3000 tours/mn) du plasma dégelé.
- L'extraction est faite avec 5 ml de dichlorométhane (Merck). Agitation rapide à la main 2 mn. On pipette ensuite sous vide (trompe à eau) la phase plasmatique (supérieure) après décantation.
- Puis 4 ml de la phase dichlorométhane sont récupérés et évaporés à l'air comprimé filtré dans un bain marie à 37°C.
- L'incubation avec la solution CBG radioactive (^{3}HF) est alors faite pendant 15 mn à 37°C. Chaque tube à incuber contient 2 ml de cette solution.
  - . La CBG provient d'un plasma d'homme adulte dont on a recueilli le sang sur héparine et qui a été centrifugé à 4°C. Ce plasma a été réparti dans des tubes à hémolyse en aliquotes de 2 ml conservées à -20°C. Pour chaque série de dosages un nouveau tube de plasma est utilisé. Le plasma est dilué, le jour même du dosage, à 3 % avec du tampon phosphate 0,05 M pH 7.4.
  - . On a au préalable pipeter cette solution de CBG dans un tube contenant du cortisol tritié (NEN, activité spécifique 0,25 mCi/0,002 mg) dont la pureté a été vérifiée par chromatographie sur papier (Bush 5).
- Après incubation les tubes sont refrigérés à 4°C. Lorsque cette température est atteinte, on ajoute l'absorbant (terre de Fuller) contenu dans une gélule de 20 mg. Agitation au vortex durant 15 sec. Puis les tubes sont centrifugés (3 000 t/mn) toujours à 4°C durant 15 mn.
- On pipette alors le surnageant (500 µl) dans une fiole Packard à l'aide d'une seringue Eppendorf. On ajoute 10 ml de solution Bray puis le comptage est effectué dans un compteur à scintillation liquide Packard.

Préparation de la courbe standard (voir figure 1 p. 21).

- On pipette dans des tubes à hémolyse une quantité croissante de cortisol froid. Les concentrations de cortisol froid vont de 0 à 40 ng, avec un excès à 100 ng.
  Le tube ne contenant pas de cortisol froid sert à donner le 0 de la courbe par rapport au témoin de la radioactivité calculé à partir d'une aliquote de 500 µl de la solution CBG - ^{3}HF qui donne le 100 %.

- Bien entendu seul le témoin de radioactivité est compté sans adsorbant, tous les autres tubes servant à l'établissement de la courbe étant traités de la même façon que les tubes à doser.

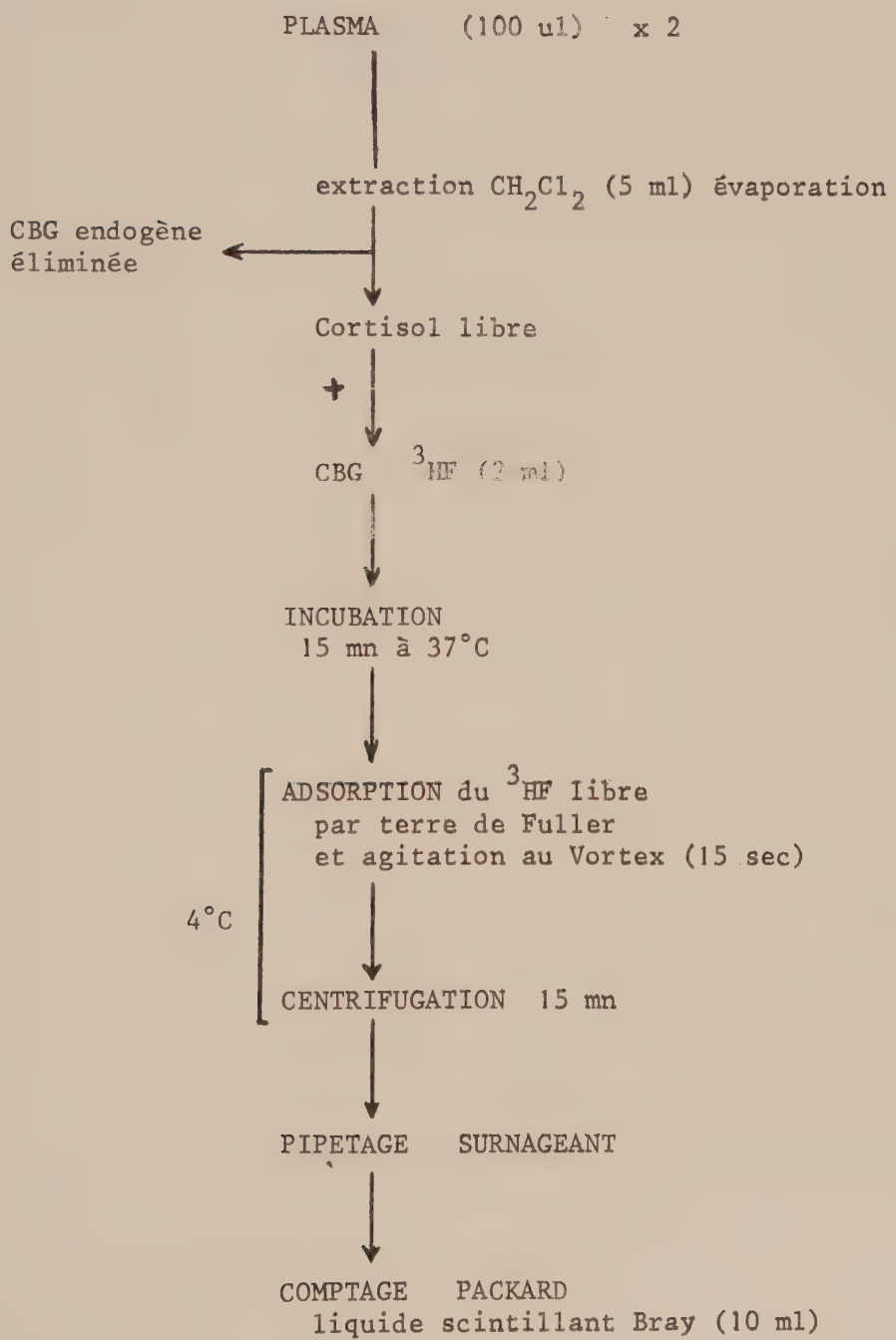
Calcul des chiffres de cortisol :

La courbe standard est refaite à chaque série de dosage.
La radioactivité trouvée dans chaque tube sert à établir le pourcentage par rapport au tube témoin (sans adsorbant). On lit sur la courbe le chiffre de cortisol en ng correspondant au pourcentage trouvé. Le chiffre de ng est alors corrigé pour l'aliquote de dichlorométhame, rapporté à 100 ml de plasma et converti en µg ; les résultats sont ainsi exprimés en µg/100 ml de plasma.

$$F\mu g/100\ ml = \frac{x\ ng \times \frac{100\ ml\ plasma}{prise\ d'essai\ (100\ \mu l)} \times \frac{vol.\ total\ CH_2Cl_2\ (5\ ml)}{prise\ d'essai\ (4\ ml)}}{1000}$$

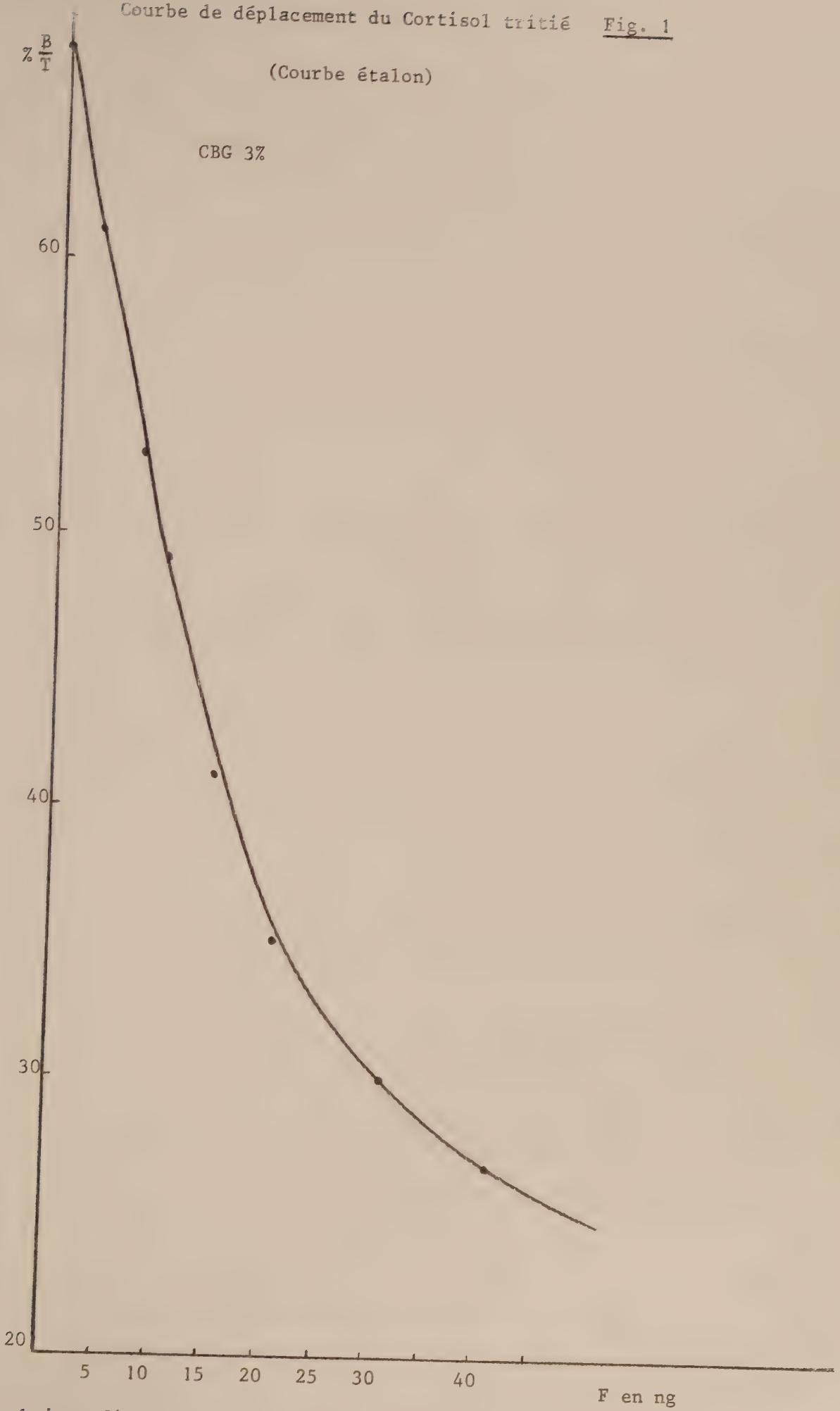
$$\text{soit} \qquad F = \frac{x\ ng \times \frac{100\ 000}{100} \times \frac{5}{4}}{1000}$$

Méthodologie I (dosage du F lors du test à l'insuline)



Courbe de déplacement du Cortisol tritié Fig. 1

(Courbe étalon)



- En abcisse figurent les quantités croissantes de cortisol froid.
- En ordonnée sont indiqués les points correspondant au pourcentage de la radioactivité obtenue à partir du surnageant (radioactivité du ^{3}HF qui

b. Dosage du F et du S au cours du test à la métopirone.

Méthodologie II correspondant au schéma II p. 24.

- La méthodologie est la même que celle qui a été décrite précédemment jusqu'à l'étape de l'extraction par le dichlorométhane (y compris le pipettage de la phase plasmatique, la récupération de 4 ml de la phase dichlorométhane et l'évaporation) à l'exception du volume de plasma qui est plus élevé ici (500 µl).
- Une fois la phase dichlorométhane évaporée, l'extraction différentielle du cortisol et du 11 désoxycortisol est faite en ajoutant 1 ml d'eau distillée et 5 ml de tétrachlorure de carbone.
  L'agitation se fait mécaniquement 1/4 d'heure à grande vitesse.

1. Dosage du cortisol :
   - On laisse décanter puis on prélève 500 µl de la phase supérieure aqueuse (Eppendorf). 5 ml de dichlorométhane sont alors ajoutés. L'extraction du cortisol est faite en agitant mécaniquement pendant 2 mn. Après décantation on retire la phase aqueuse sous aspiration (trompe à eau).
   - On prélève alors 4 ml de la phase dichlorométhane qui sont évaporés et prêts à incuber.

2. Dosage du 11 desoxycortisol :
   - La phase inférieure (CCl_4) de l'extraction différentielle contient le S : on prélève une aliquote (4/5) qui est évaporée et prête à incuber.

- L'incubation de F et de S se fait avec 2 solutions de CBG ^3HF et ^3HS pendant 30 minutes à 4°C.
  . Le plasma contenant la CBG est celui d'une femme prenant des oestro-progestatif et recevant de la déxaméthasone 0,5 mg toutes les 6 heures pendant 2 jours.
  . La solution CBG ^3HF est diluée à 2 %, la solution CBG ^3HS à 3 % dans du tampon phosphate 0,05 M pH 7.4.
  . Le 11 desoxycortisol tritié (NEN) a une activité spécifique de 0,25 mCi/0,0025m Sa pureté a été vérifiée par chromatographie (Bush 5).
- Après incubation on ajoute 15 mg de Dextran-Florisil préparé selon la technique décrite par MEIKLE (121). Agitation mécanique à grande vitesse, à 4°C.
- On laisse décanter et une quantité variable de surnageant (20 à 50 µl) est pipetée pour comptage dans 10 ml de Bray.

Calcul du rendement d'extraction :

Afin d'évaluer la perte de radioactivité au cours des diverses phases d'extraction, on extrait à chaque série de dosage 2 x 500 µl de plasma sous dexaméthasone avec une quantité connue de ^3HS et 2 x 500 µl de plasma avec une quantité connue de ^3HF.

A la fin de l'extraction différentielle, on prend une aliquote de chaque tube dans de l'ethanol et la radioactivité est comptée dans 10 ml de Bray pour évaluation du rendement.

Ceci est refait à chaque série de dosage.

Courbes étalons pour F et pour S voir figures 2 et 3 p. 25 et 26.

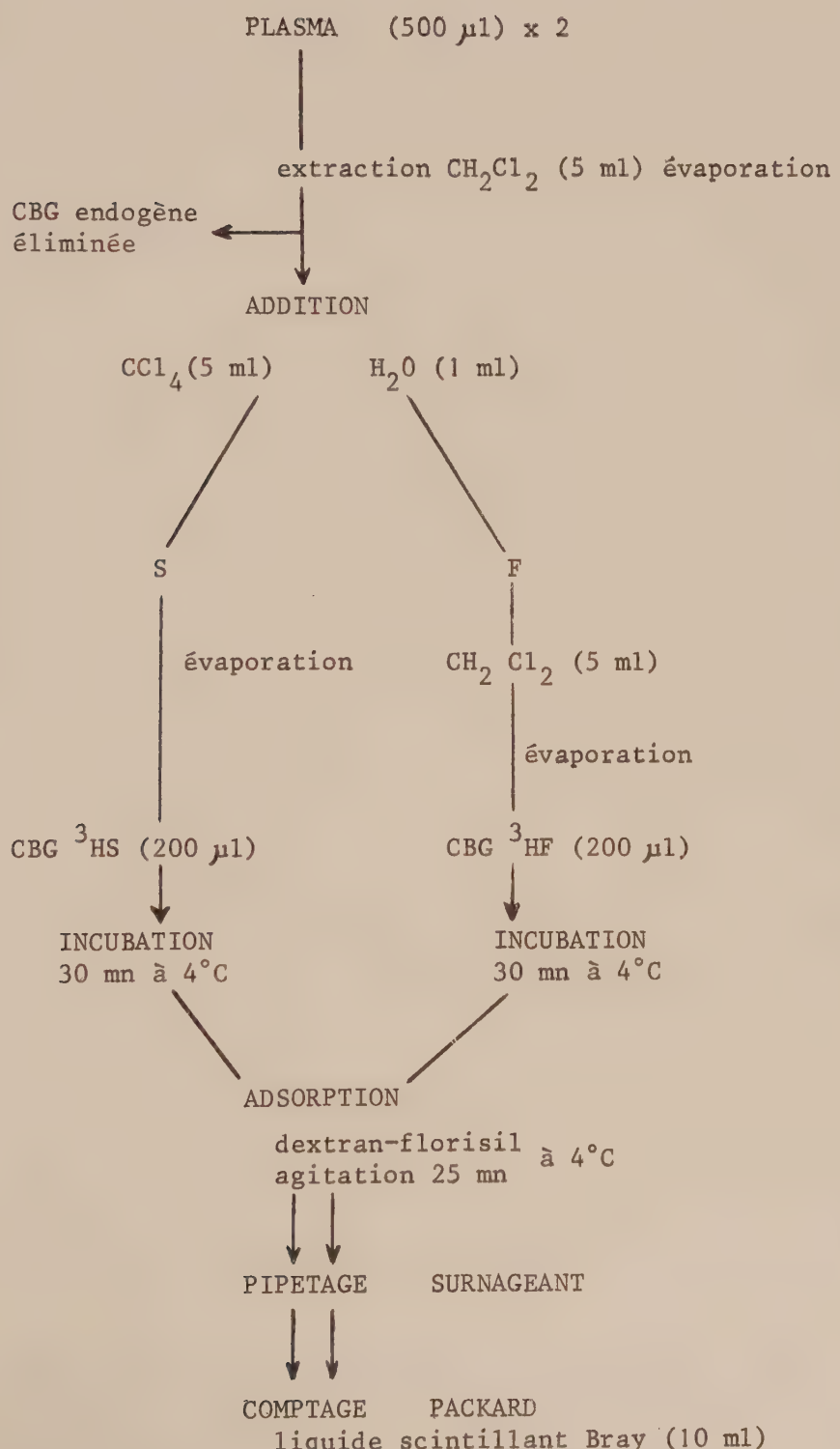
Mode d'expression des résultats :

soit y : le pourcentage de recouvrement de la racioactivité (rendement d'extraction).

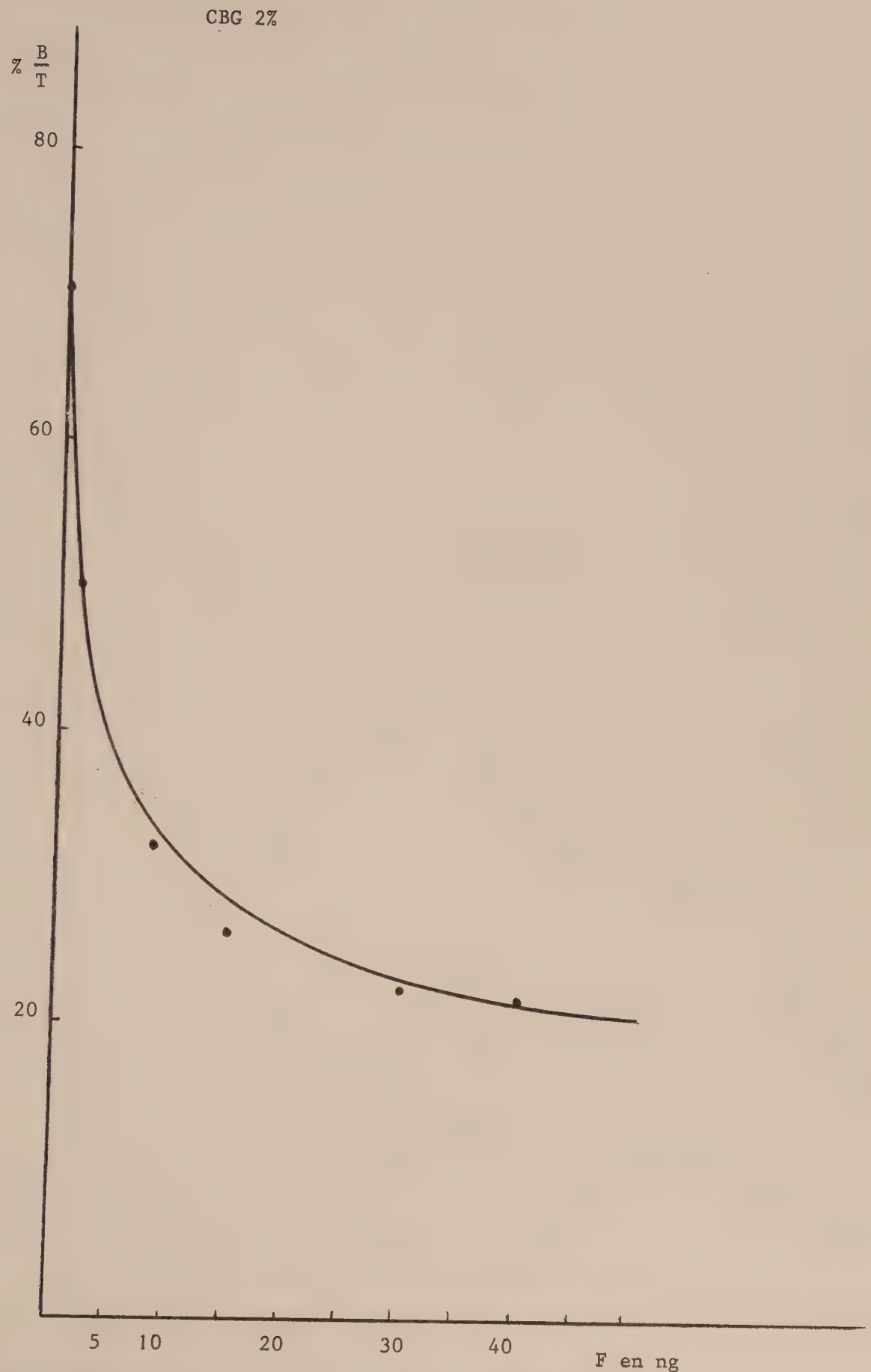
$$S\mu g/100\ ml = \frac{x_s ng \times \frac{100\ ml}{500\ \mu l}\ (plasma) \times \frac{5}{4}\ (CH_2Cl_2) \times \frac{5}{4}\ (CCl_4) \times \frac{100}{y}}{1000}$$

$$F\mu g/100\ ml = \frac{x_F nf \times \frac{100\ ml}{500\ \mu l}\ (plasma) \times \frac{5}{4}\ (CH_2Cl_2) \times \frac{1000}{500}\ (eau) \times \frac{5}{4}\ (CH_2Cl_2) \times \frac{100}{y}}{1000}$$

Méthodologie II (dosage du F et du S lors du test à la métopirone)



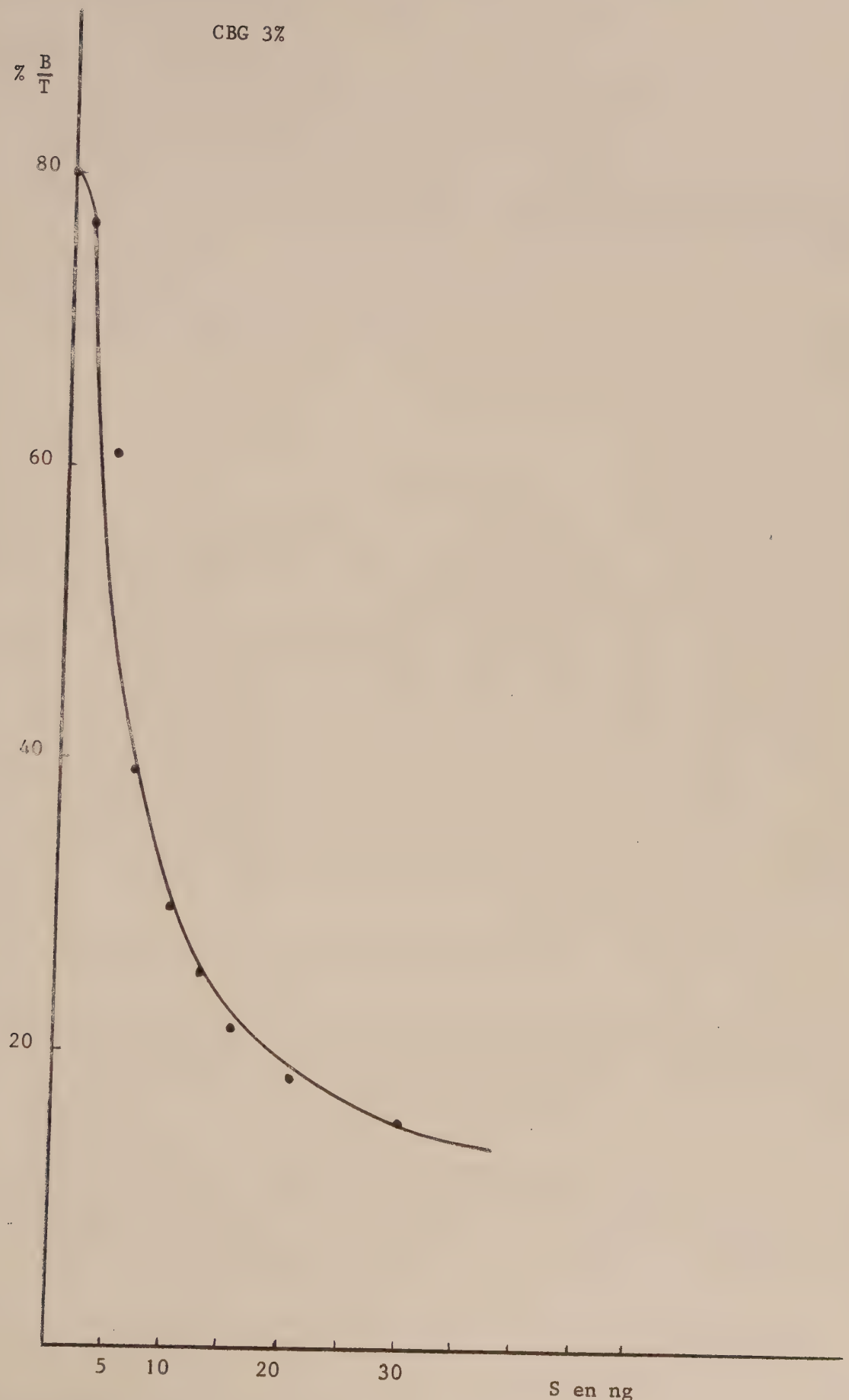
Courbe de déplacement du cortisol tritié Fig. 2



- En abcisse : quantités croissantes de cortisol froid.
- En ordonnée : radioactivité du surnageant/radioactivité totale.

Courbe de déplacement du composé S tritié

(Courbe étalon) Fig. 3



- En abcisse : quantités croissantes de composé S froid.
- En ordonnée : radioactivité du surnageant/radioactivité totale.

III RESULTATS ET DISCUSSION

A. Le test à la métopirone :

1 - Les détails du protocole d'administration de la métopirone pour chacun des sujets étudiés figurent sur le tableau III p. 28.

On ne note aucun incident, notamment de malaises évoquant une hypoglycémie, avec la dose que nous avons utilisée. Aucun vomissement n'a été enregistré.

2 - Les résultats du test court sont indiqués :

. pour les normaux sur le tableau IV ci-dessous :

TABLEAU IV

TEMOINS		TEST COURT		
		S µg/100 ml AV	AP	F µg/100 ml AP
A	PIE... N.	3,3	16,7	4,1
B	NOE... A.	2,1	12,4	6,4
C	LEG... H.	1,5	10,5	5,9
D	DES... S.	1,5	14	5
E	FOU... C.	1,1	16,7	3,2

. pour les 13 malades sur le tableau V p. 29.

Les figures 4 et 5 (p. 30 et 31) permettent d'observer les faits suivants :

. La limite inférieure de la réponse normale chez les 5 témoins se situe à 10 µg/100 ml.

. Parmi les malades on individualise trois types de réponse :

a) Les non-répondants (7/13) : cas n°6, 7, 8, 9, 10, 11, 13 dont le chiffre maximum est de 3,5 ug/100 ml.

I. TEMOINS

		Age	Poids kg	Dose ingérée en mg	Incidents
A	PIE...	2	12,4	500	0
B	NOE...	2.10	12,2	500	0
C	LEG...	6.2	23,6	750	*
D	DES...	6.8	20	750	*
E	FOU...	14.7	38	1250	0

II. MALADES

		Age	Poids kg	dose ingérée en mg	Incidents	Traitements lors du test
1	BOU...	5.4	11	500	0	0
2	GUI...	7.10	18	750	*	E.T. : 5 cg
3	MEN...	14.9	24	750	0	0
4	ROU...	8.7	14,2	500	0	0
5	CHA...	12.7	37	1000	0	E.T. : 3 cg
6	LOR...	16	26,6	1000	0	E.T. : 7,5 cg Anatrophil 2 c/j
7	SIA...	3.4	13,7	500	0	L.V.P.
8	CHA...	9.9	34,2	1250	0	E.T. : 5 cg - Hydrocortisone arrêtée 4 jours avant, LVP, Gardénal arrêté 1 jour avant
9	AOU...	10.8	25	750	0	E.T. : 10 cg Post-hypophyse
10	POI...	11.8	23,4	750	0	0
				750	0	E.T. : 5 cg hydrocortisone arrêtée 9 jours avant
11	QUI...	12.6	21,6	750	0	E.T. : 10 cg - Gardénal 10 cg - Hydrocortisone arrêtée 2 jours avant
12	HOR...	15.4	40,4	1250	0	LVP - Hydrocortisone arrêtée 2 jours avant
13	AZO...	14.3	38,3	1250	0	0

*: difficultés à avaler les gélules

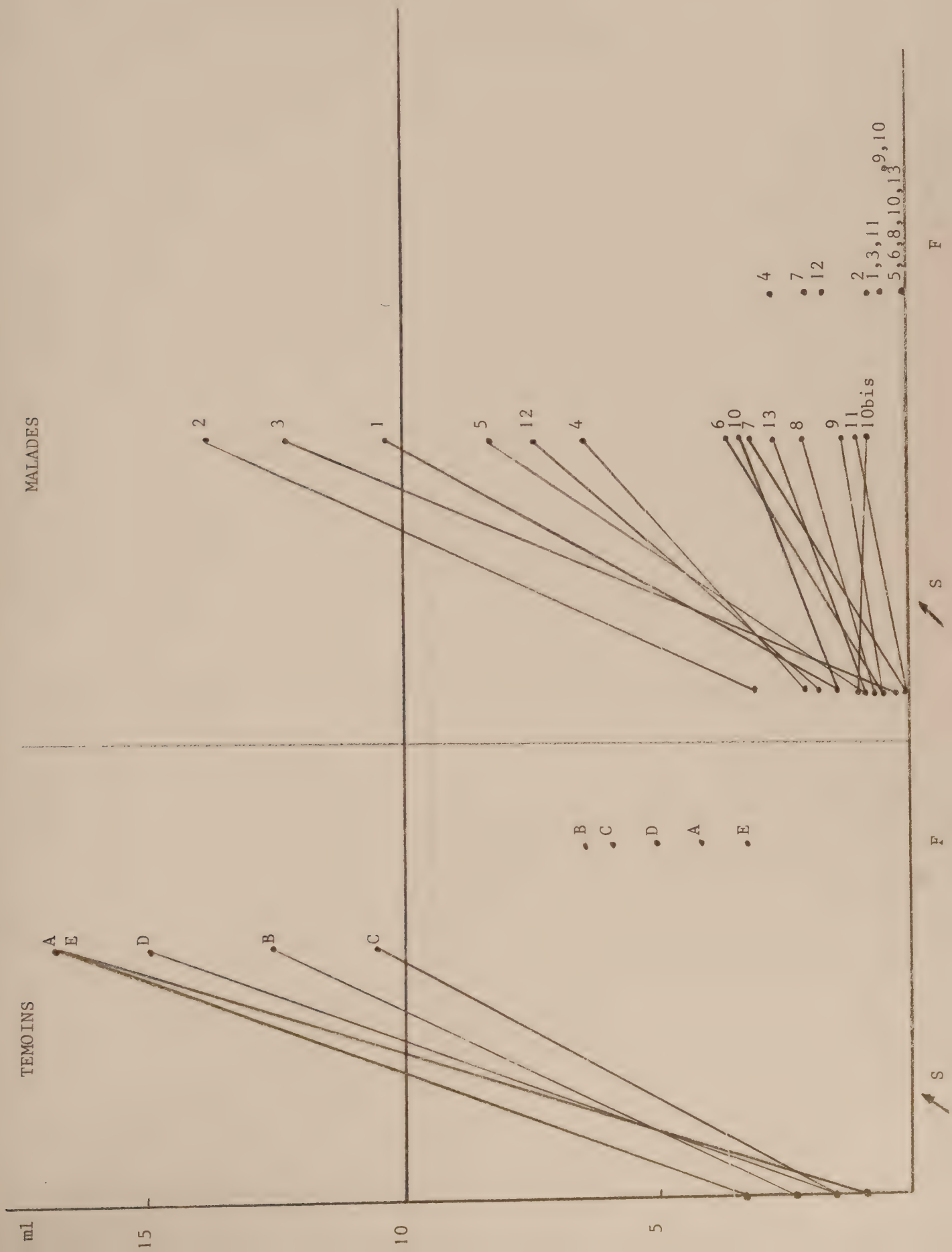
TABLEAU V

Résultats du test à la métopirone standard et du test court chez 13 malades

		TEST STANDARD					TEST COURT			
		Age	Dosage des 17 OHCS urinaires 17 OHCS mg/24 h AV.	AP.	en mg	x par / en mg/m2/24h	Date du test	AP	S µg/100 ml AV.	AP.	F µg/100 ml AP.
1	BOU... P.	5	1,75	2,8	1,05	1,6 / 5,6	3.11.71	5.4	1,4	10,3	0,6
2	GUI... P.	5.9	1,6	3,9	2,3	2,4 / SC ?	13.12.71	7.10	2,9	13,6	0,8
3	MEN... Y.	13.8	1	6,6	5,6	6,6 / SC ?	23.12.71	14.3	0,2	12	0,6
4	ROU... O.	4.6	0,06	1,5	1,44	25 / 2,88	23.10.71	8.7	2	6,4	2,7
5	CHA... S.	6	0,08	0,37	0,29	4,6 / 0,5	19.11.71	12.7	0,9	8,1	0
6	LOR... P.	11.8 12	3,8 1,75	3,7 5,48	-0,1 3,73	1 3,1 / 0 5,3	28.10.71	16	0,6	3,5	0
7	SIA... K.					/	14.2.72	3.4	0	3,1	2
8	CHA... JP.	7.8	1,6	1,5	-0,1	1 / 1,2	8.2.72	9.9	0,7	2	0
9	AOU... R.	7.10	0,5	1,2	0,7	2,4 / 0,8	10.11.71	10.8	0,63	1,3	0,4
10	POI... E.					/	17.10.71 pré-op.	11.8	1,4	3,3	0,4
						/	10.2.72 post-op.	11.11	1	0,3	0
11	QUI... JM.					/	17.11.71	12.6	0	1	0,6
12	HOR... P.	14.6	0,61	1,50	0,89	2,4 / 0,68	15.11.71	15.4	1,8	7,3	1,7
13	AZO... M.					/	26.10.71	14.3	0,9	2,7	0

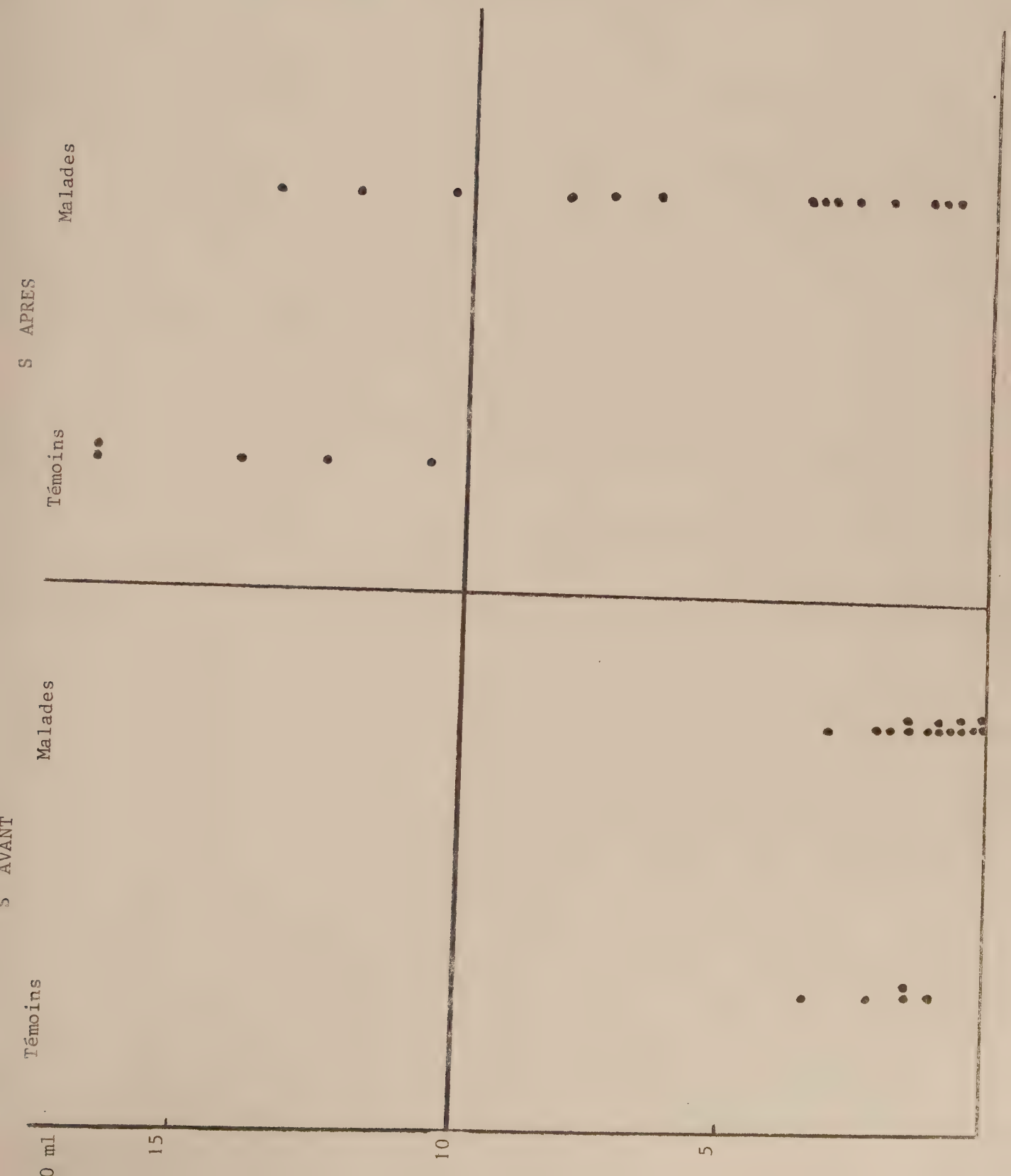
Montée du 11 desoxycortisol et valeur du F après administration d'une dose unique de métopirone chez 5 témoins et 13 malades.

Fig. 4



Montée du 11 desoxycortisol après administration d'une dose unique de métopirone chez 5 témoins et 13 malades.

Fig. 5



. Les 4 cranio-pharyngiomes de notre série ne répondent pas. Ils présentent tous en outre un déficit en STH, un déficit en TSH et pour 3 d'entre eux un déficit en ADH (le cas n°10 a présenté en post-opératoire un diabète insipide transitoire).

. Dans ce même groupe se trouve le cas n°13. Il s'agit d'une tumeur du plancher du IIIe ventricule avec par ailleurs déficits en STH, TSH, ADH.

. On ne note dans ce groupe qu'un seul enfant atteint d'insuffisance hypophysaire idiopathique (cas n°6).

. Nous mettrons à part le cas n°7 qui, curieusement, ne répond pas. Il s'agit d'un enfant atteint de diabète insipide pitresso-sensible familial dont la STH n'a pas encore été dosée, mais dont la croissance est strictement normale. Cette réponse doit être contrôlée par un nouveau test.

b) Les répondants (3/13) : cas n°1, 2, 3

. Ce sont tous les 3 des déficits isolés en hormone de croissance.

c) Un groupe plus discutable (3/13) : cas n°4, 5, 12 ayant une réponse intermédiaire, les valeurs se situant entre 6,4 et 8,1 µg/100 ml.

L'interprétation de ce type de réponse chez ces 3 malades est difficile. Il faudrait être sûr que la limite inférieure de réponse chez les sujets normaux est bien 10 µg/100 ml ; pour cela il faudra compléter la série des témoins et contrôler les valeurs obtenues chez ces 3 malades par un nouveau dosage.

3 - Valeurs du S avant métopirone :

- Les valeurs varient de 0 à 3,3 µg/100 ml chez les malades et les témoins (moyenne : 1,22).

- La signification du chiffre de base du 11 desoxycortisol doit être discutée : elle reflète non pas la quantité réelle de 11 desoxycortisol présent dans le plasma mais la fraction de cortisol qui n'a pu être éliminée lors de l'extraction différentielle (étape CCl_4 + H_2O).
Nous l'avons évaluée à 10 % du taux du cortisol plasmatique, soit d'après la radioactivité retrouvée dans la phase CCl_4 lorsqu'on ajoute à un plasma de référence (sujet recevant de la dexamethasone : 0,5 mg x 6/24 h pendant 2 jours) du cortisol tritié, soit d'après la quantité de stéroïde retrouvée dans la phase CCl_4 après avoir ajouté à ce même plasma de référence une quantité connue de cortisol non radio-actif puis l'avoir incubé avec une solution de CBG ^{3}HS.

Il est certain que plus le chiffre de cortisol plasmatique est élevé, plus la quantité de ce stéroïde doit être élevée dans la phase CCl_4.

4 - Valeurs du F après métopirone :

- Les chiffres de cortisol après métopirone varient chez les témoins et chez les malades entre 0 et 6,4 ug/100 ml (moyenne :1,96).
- Ces chiffres paraissent nettement plus élevés dans le groupe témoin (moyenne : 4,9) que dans le groupe des malades (moyenne : 0,75).
  Cependant la signification de ces chiffres de cortisol fait soulever l'hypothèse qu'au moment du prélèvement, alors qu'on obtient le pic maximum de S, la cortisolémie commence à s'élever. En effet JUBIZ et coll. (67) après administration par voie veineuse de métopirone de minuit à 4h du matin, ont montré que le pic maximum de desoxycortisol se situait vers 10h du matin alors que le chiffre de cortisol remontait déjà sensiblement (de l'ordre de 6 à 10 µg/100 ml).
  Il faudra vérifier cette hypothèse en faisant des prélèvements répétés toutes les 1/2 heures de minuit à 10h du matin après prise unique de métopirone à minuit chez des enfants normaux, et doser à la fois S et F.

5 - Enfin nous avons reporté sur le tableau V p. 29 les résultats du test standard à la métopirone (avec détermination des 17 OHCS urinaires) qui a été fait chez 9 de ces 13 malades.

Le mode d'expression qui nous parait le plus valable est la réponse des stéroïdes urinaires en mg/m2 de surface corporelle/24 h, en admettant comme limite inférieure de la normale 5 mg/m2/24 h (5).

- Dans le groupe (a) des non répondants au test court, 3 enfants ont subi ce dernier test (cas n°6, 8, 9) :
  . les cas n°8 et 9 n'ont pas de réponse.
  . le cas n°6 a eu 2 tests urinaires avec une réponse nulle la première fois, à la limite inférieure de la normale la seconde fois mais on observe en plus chez lui une opsiurie corrigée après administration d'hydrocortisone.
- Dans le groupe (b) des répondants qui ont subi tous les 3 ce test, on observe dans les 3 cas une réponse normale :
  . soit par rapport à la surface cutanée (cas n°1)
  . soit lorsque cette surface cutanée n'a pu être retrouvée (cas n°2 et 3) en considérant comme normal un chiffre double de la valeur de base (90, 91).
- Dans le groupe dit intermédiaire (cas n°4, 5, 12) aucun des 3 ne répondait avec le test standard.

B. Résultats du test à l'insuline et corrélations avec le test à la métopirone :

- Les résultats du cortisol plasmatique lors du test d'hypoglycémie insulinique figurent sur le tableau VI p. 35.
  Nous n'avons malheureusement pas pu doser dans tous les cas le cortisol au temps 90' (voir protocole tableau II p.17). Il semble en effet important de tenir compte du chiffre de cortisol au début de l'épreuve (temps -15') et au temps 90' correspondant au moment précédant immédiatement l'injection d'insuline. On voit sur le tableau VI que les valeurs du cortisol à ces 2 temps peuvent varier considérablement et qu'il n'est donc pas toujours possible d'apprécier réellement la montée du cortisol avec comme référence un seul chiffre de base. Le temps -15', contemporain de l'installation de la tubulure nécessaire aux prélèvements peut être en effet responsable d'une élévation de la cortisolémie (rôle éventuel du stress).

- La réponse normale à ce test peut être appréciée selon 2 critères comme le notent BERTRAND et coll. (47) et LARON et coll. (54) :
  . soit par la valeur maximale de la cortisolémie obtenue : une concentration plasmatique maximale supérieure à 20 µg/100 ml est considérée comme normale par ces 2 auteurs.
  . soit par le pourcentage d'augmentation par rapport au chiffre de base. Dans ce cas BERTRAND et coll. observent une augmentation de 60 % en moyenne (chez 45 enfants normaux) alors que LARON et coll. notent une augmentation de 155 % (chez 56 enfants et adolescents normaux).
  Il faut cependant noter avec LARON que ce calcul peut être trompeur si le patient étudié à un niveau de base élevé.

- Dans notre étude il nous semble préférable d'utiliser le premier mode d'expression des résultats puisque le niveau de base véritable n'est pas toujours connu.
  Nous voyons ainsi (fig. 6 p. 36) que :

  a) 8 enfants sur 13 atteignent ou dépassent le chiffre maximum de 20 ug/100 ml.
     Parmi ces 8 enfants nous notons :
     . les cas 1, 2, 3 ayant une réponse normale à la métopirone courte
     . les cas 4, 5, 12 ayant une réponse intermédiaire à la métopirone courte
     . les cas 6 et 13 ayant une réponse anormale au test court.

  b) A l'inverse les non-répondants à l'hypoglycémie insulinique (7, 8, 9, 10, 11) sont aussi des non-répondants à la métopirone courte.

Ces conclusions rejoignent celles de la littérature : en effet il est exceptionnellement cité une réponse normale à la métopirone associée à une perturbation d'un ou des autres tests (47, 124, 125, 126). Par contre une réponse faible ou nulle à

TABLEAU VI

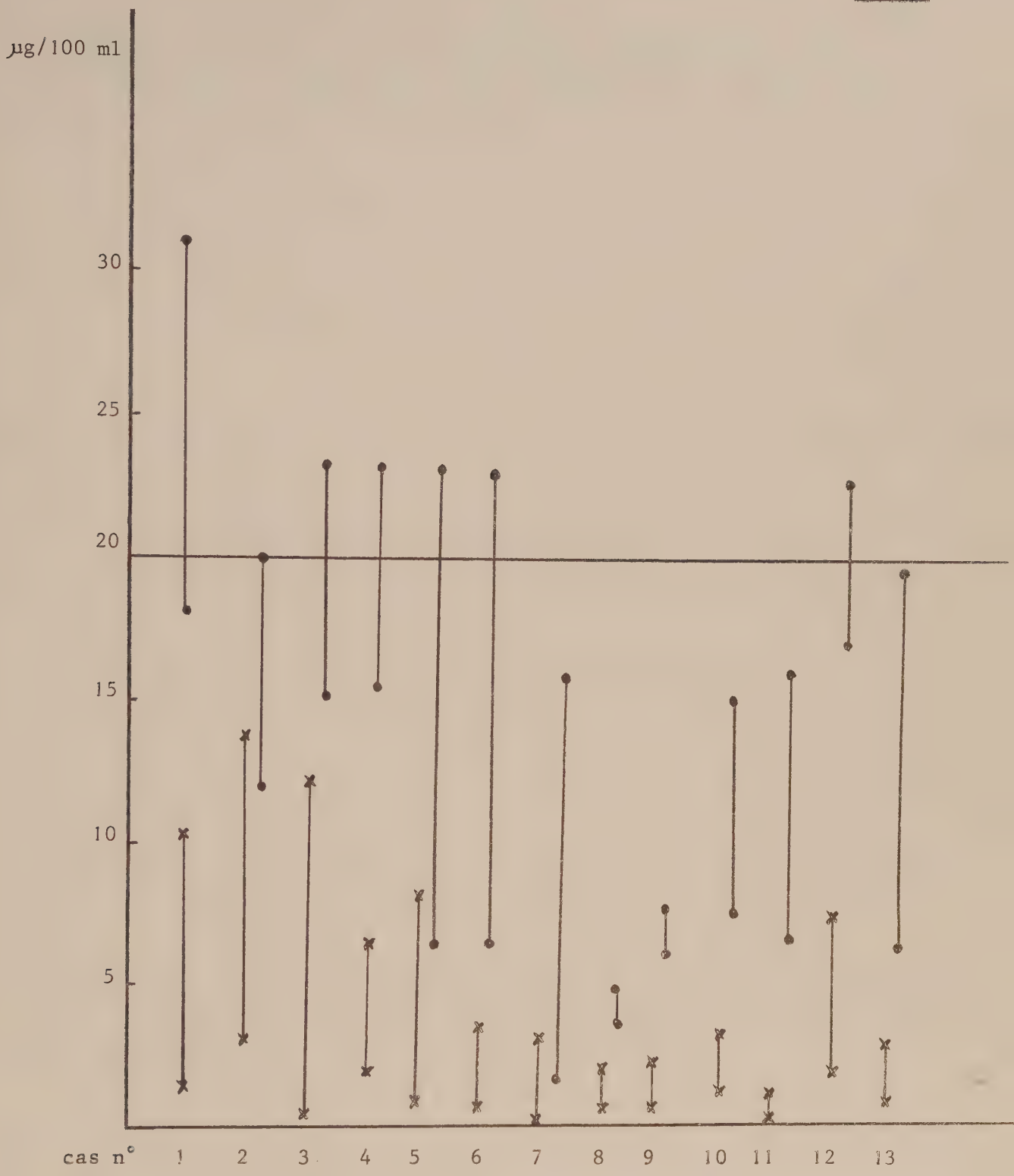
Résultats du test à l'insuline chez les 13 malades

			Glycémies en mg/l temps							Cortisol plasmatique en mg/100 ml			
		Date du test	-15'	90'	105'	120'	135'	150'	↘ %	-15'	90'	120'	150'
1	BOU...	18.11.70	55	53	53	20	20	26	64	18,1	--	31,2	31,2
2	GUI...	15.12.71	96	94	64	68	90	98	33	11,9	--	20	16 9
3	MEN...	22.12.71	60	60	30	20	28	40	66	15	--	23,1	15,6
4	ROU...	26.1.71	70	66	40	45	55	63	43	24,3	15,6	18,1	23,1
5	CHA...	18.11.71	100	76	44	48	54	60	56	6,2	--	18,1	23,1
6	LOR...	14.1.72	92	77	44	50	55	62	52	13,7	6,2	23,1	20,6
7	SIA...	11.2.72	80	60	25	40	45	60	68	13,7	1,8	5,6	15,6
8	CHA...	8.2.72	50	58	35	40	--	50	30	3,75	--	3,75	4,30
9	AOU...	9.11.71	98	70	40	52	56	70	58	6,25	--	7,50	7,1
10	POI...	16.10.71	86	60	58	62	68	69	32	7,5	10	15	15
10		18.11.71	84	68	52	34	60	70	59	14	--	13,1	14,2
11	QUI...	19.11.71	80	72	32	40	52	56	50	6,2	--	15,6	15
12	HOR...	17.11.71	84	85	76	74	86	94	12	16,9	--	22,5	22,5
13	AZO...	13.5.71	90	80	78	74	64	66	30	6,2	4,3	15,0	19,3

↘ % : diminution en % par rapport à la glycémie de départ.

Corrélations entre le test à la métopirone courte et l'hypoglycémie insulinique chez les 13 malades.

Fig. 6



✕——✕ : montée du S lors du test à la métopirone courte

●——● : montée du F lors de l'hypoglycémie insulinique

la métopirone va souvent de pair avec des résultats normaux au cours de l'un ou des autres tests (16, 25, 127, 128, 129).
Ce qui permet de penser que parmi tous les tests d'exploration de la fonction corticotrope l'épreuve à la métopirone est l'indice le plus sensible d'une insuffisance corticotrope (2, 7, 9, 47, 130, 131).

EN CONCLUSION

- Nous avons étudié dans ce travail un test court à la métopirone chez des enfants.
- Les avantages de ce test court par rapport au test classique sont :
  - le racourcissement de la durée d'hospitalisation.
  - le prélèvement de faibles quantités de sang (1 à 2 ml de sang total lors de chacun des 2 prélèvements).
  - l'absence de collections d'urines.
  - la prise unique de métopirone (au contraire du test dit long)
  - la plus grande spécificité des dosages.
- Ce test étudié chez des enfants hypophysaires parait être un indice assez fiable de la fonction corticotrope.
- Son application à un plus grand nombre de sujets, témoins et malades permettra peut-être de confirmer ces résultats et ainsi de disposer d'un test simple d'évaluation de la fonction corticotrope.
- La limite entre les répondants intermédiaires (cas 4, 5, 12) et les non-répondants pose un problème d'appréciation qu'il faudra certainement préciser sur un plus grand nombre de cas.

BIBLIOGRAPHIE

1 - STEIKER D.D., BONGIOVANNI A.M., EBERLEIN W.R., LEBOEUF G.

Adrenocortical and adrenocorticotrophic function in children.

J. Pediat. 59 : 884, 1961.

2 - DE GENNES J.L., ROYER P.

Réévaluation à l'occasion de la révision analytique de 26 cas des aspects cliniques et biologiques des nanismes hypophysaires.

Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) 38 : 241, 1962.

3 - DE GENNES J.L., ROYER P.

Réévaluation à l'occasion de la révision analytique de 26 cas des aspects biologiques, étiologiques, thérapeutiques et diagnostiques du manisme hypophysaire.

Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) 38 : 380, 1962.

4 - LELONG M., CANLORBE P., BORNICHE P., JOB J.C., SCHOLLER R.

Le test à la métopirone (SU 4885) chez l'enfant. Résultats dans 150 cas pathologiques.

Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) 40 : 957, 1964.

5 - BRASEL J.A., WRIGHT J.C., WILKINS L., BLIZZARD R.M.

An evaluation of seventy-five patients with hypopituitarism beginning in childhood.

Am. J. Med. 38 : 484, 1965.

6 - JOB J.C.

Les insuffisances antéhypophysaires de l'enfant.

Rev. Prat. 17 : 3967, 1967.

7 - GOODMAN H.G., GRUMBACH M.M., KAPLAN J.L.

Growth and growth hormone. II. A comparison of isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic pituitary dwarfism.

New Engl. J. Med. 278 : 57, 1968.

8 - DESBOIS J.C.

Diagnostic des insuffisances antéhypophysaires de l'enfant.

Med. Infant. 76 : 659, 1969.

9 - JOB J.C., LEJEUNE C., CANLORBE P., ROSSIER A.

Le manisme par insuffisance hypophysaire sporadique et idiopathique.

Arch. Franc. Ped. 29 : 117, 1972.

10 - RABKIN M.T., FRANTZ A.G.

Hypopituitarism : a study of growth hormone and other endocrine functions.

Ann. Inter. Med. 64 : 1197, 1966.

11 - ODELL W.D.

Isolated deficience of anterior pituitary hormones.

J. Amer. med. Ass. 197 : 1006, 1966.

12 - HUNG W., MIGEON C.J.

Hypoglycemia in a two years old boy with adreno-corticotropic (ACTH) deficiency (probably isolated) and adrenal medullary unresponsiveness to insulin-induced hypoglycemia.

J. Clin. Endocr. 28 : 146, 1968.

13 - MIGEON C.J., KENNY F.M., KOWARSKI A., SPINES C.A., SPAULDING J.J., FINKELSTEIN J.W., BLIZZARD R.M.

The syndrome of congenital unresponsiveness at ACTH. Report of 6 cases.

Pediatric Res. 2 : 501, 1968.

14 - LIDDLE G.W., ESTEP H.L., KENDALL J.W., WILLIAMS W.L., TOWNES A.M.

Clinical application of a new test of pituitary reserve.

J. Clin. Endocr. 19 : 875, 1959.

15 - GIRARD F., BINOUX M., GOURMELEN-COMBOURIEU M., RAUX M.C.

Troubles hypothalamo-hypophysaires de la secrétion d'ACTH.

In : Rapport IIe Réunion des Endocrinologues de Langue Française. Liège. Masson éd. Paris, p. 119, 1971.

16 - ZURBRUGG R.P., JOSS E.E.

Diagnostic procedures in hypopituitary dwarfism. II. Evaluation of ACTH deficiency : metopirone test, the daily oscillation of plasma cortisol and its response to exogenous ACTH, lysin-vasopressin, insulin-induced hypoglycemia and general anesthesia.

Helv. Paed. Act. 25 : 382, 1970.

17 - MIGEON C.J., TYLER F.H., MAHONEY J.P., FLORENTIN A.A., CASTLE H., BLISS E.L., SAMUEL L.T.

Diurnal variation of 17-OH CS in plasma and urine of normal subjects, night workers and the blind.

J. Clin. Endocr. 16 : 622, 1956.

18 - PERKOFF G.T., EIK-NES K., NUGENT A.C., FRED H.L., NIMER R.A., RUSH L., SAMUELS L.T., TYLER F.H.

Studies of the diurnal variation of plasma 17 OH-CS in man.

J. Clin. Endocr. 19 : 432, 1959.

19 - CLAYTON G.W.L.

Studies on the circadian rythms of pituitary adreno-corticotropic release in man.

J. Clin. Endocr. 23 : 975, 1963.

20 - NEY R.L., SHIMIZU N., NICHOLSON W.E., ISLAND D.P., LIDDLE G.W.

Correlation of plasma ACTH concentration with adrenocortical response in normal human subjects, surgical patients and patients with Cushing's disease.

J. Clin. Invest. 42 : 1669, 1963.

21 - GIRARD F., BINOUX M., COMBARIEU M., MOZZICONACCI P.

Variations circadiennes de l'activité corticotrope du plasma.

European society for pediatric endocrinology, programm and abstracts. 6 ann. Meet., Haifa (Israël) 1967.

22 - WEITZMAN E.D., FUKUSHIMA D., NOGEIRE C., ROFFWARG H., GALLAGHER T.F., HELLMAN L.

Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects.

J. Clin. Endocr. 33 : 14, 1971.

23 - BERNARD-WEIL E., DECOURT J., BLANPIN O.

Augmentation de l'excretion urinaire des 17 oxycorticoïdes par perfusion intra-veineuse d'extrait post-hypophysaire chez l'homme.

Ann. Endocr. 17 : 844, 1956.

24 - RAPPAPORT R., SEBAOUN J., MODAL J., DRAY F., GILBERT-DREYFUS.

Exploration de la fonction corticotrope de l'antehypophyse par le dosage des corticoïdes plasmatiques au cours de la perfusion d'extraits hypophysaires.

Ann. Endocr. Paris, 24 : 455, 1963.

25 - LANDON J., JAMES V.H.T., STOKER D.J.

Plasma cortisol response to lysine vasopressin. Comparison with other test of human pituitary adrenocortical function.

Lancet 2 : 1156, 1965.

26 - McDONALD R.K., WEISE V.K., PATRICK R.W.

Effect of synthetic lysine vasopressin on plasma hydrocortisone levels in man.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 93 : 348, 1956.

27 - BETHGE H., IRMSCHER K., ZIMMERMANN H.

Das verhalten der corticosteroide in plasma während der insulinhypoglykämie und unter lysin-vasopressin als funktionsprüfung des hypothalamus-hypophysen. Nebennierenrinden systems.

Acta Endocr. 55 : 622, 1967.

28 - KNEBUSCH R.E.

The effect of L.V.P. on the concentration of 11 OH corticosteroids in the plasma of endocrine-well children as test of pituitary function.

Helv. Paediatr. Acta 22 : 376, 1967.

29 - BROSTOFF J., JAMES V.H.T., LANDON J.

Plasma corticosteroid and growth hormone response to lysin-vasopressin in man.

J. Clin. Endocr. 28 : 511, 1968.

30 - ROCHICCIOLI P., RIBOT Cl., GHISOLFI J., DALOUS A.

Le test à lalysine8 vasopressine. Résultats chez 50 enfants normaux.

Pédiatrie 26 : 5, 1971.

31 - McCANN S.M.

The ACTH releasing activity of extracts of the posterior lobe of the pituitary in vivo.

Endocr. 60 : 664, 1957.

32 - CLAYTON G.W., BELL W.R., GUILLEMIN R.

Stimulation of ACTH release in humans by non pressor fraction from commercial extracts of posterior pituitary.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96 : 777, 1957.

33 - LINQUETTE M., BISERTE G., FOSSATI P., BENOIT M.

Action hypophyso-corticotrope d'un polypeptide isolé de la poudre de post-hypophyse.

Ann. Endocr. 20 : 130, 1961.

34 - STROTT C.A., NAKAGAWA K., NANKIN H., NUGENT C.A.

A phenylalanine lysine vasopressin test of ACTH release.

J. Clin. Endocr. 27 : 448, 1967.

35 - GWINUP G., STEINBERG T., KING G.C., VERNIKOS-DANELLIS J.

Vasopressin induced ACTH secretion in man.

J. Clin. Endocr. 27 : 927, 1967.

36 - BINOUX M., DONNADIEU M., COMBOURIEU M., SCHIMPFF R.M., GIRARD F., MOZZINOCACCI P.

Effets de la lysine 8-vasopressine chez l'homme sur la concentration des hormones corticotropes et somatotropes.

J. Physiol. 60 : suppl. 2453, 1968.

37 - EDDY R.L.

Aqueous vasopressin provocative test of anterior pituitary function.

J. Clin. Endocr. 28 : 1836, 1968.

38 - TAKEBE K., KUROSHIMA A., YAMAMOTO M., HORIUCHI Y., ITOH S., BROWERS C.Y., SCHALLY A.V.

Effects of lysine vasopressin dimer on corticotropin release in man.

J. Clin. Endocr. 28 : 73, 1968.

39 - ARIMURA A., SCHALLY A.V., BOWERS C.Y.

Corticotrophin releasing activity of lysine vaso-pressin analogues.

Endocrinology 84 : 579, 1969.

40 - GWINUP G., STEINBERG T., KING C.G., VERNIKOS-DANELLIS J.

Vasopressin-induced ACTH secretion in man.

J. Clin. Endocr. 27 : 927, 1967.

41 - de WIED D., BOHUS B., ERNST A.M., de JONG W., NIEUWEHUIZEN W., PIEPER E.E.M., YASUMURA S.

Several aspects of the influence of vaso-pressin on pituitary-adrenal activity.

Proc. Roy. Soc. Med. 60 : 907, 1967.

42 - DHARIWAL A.P.S., RUSSEL S.M., McCANN S.M., YATES F.E.

Assay of corticotrophin releasing factors by injection into the anterior pituitary of intacts rats.

Endocrinology 84 : 544, 1969.

43 - GONZALEZ-LUQUE A., L'AGE M., DHARIWAL A.P.S., YATES F.E.

Stimulation of corticotropin release by corticotropin releasing factor (C.R.F.) or by vasopressin following intra-pituitary infusions in unesthetized dogs : inhibition of the response by dexamethason.

Endocrinology 86 : 1134, 1970.

44 - HEDGE G.A., YATES H.B., MARCUS R., YATES F.E.

Site of action of vasopressin in causing corticotropin relase.

Endocrinology 79 : 328, 1966.

45 - CUSHMAN P.

ACTH release in response to metyrapone in diabetus insipidus patients.

J. Clin. Endocrinol. Metabol. 28 : 731, 1968.

46 - AMATRUDA T.T., HOLLINGSWORTH D.R., D'ESOPA N.D., UPTON V., BONDY P.K.

A study of the mechanism of the steroid with drawal syndrome. Evidence for integrity of the hypothalamic pituitary-adrenal system.

J. Clin. Endocr. 20 : 339, 1960.

47 - BERTRAND J., OLLAGNON C., SAEZ J.M., FOREST M.

Exploration fonctionnelle hypophyso-surrénale chez l'enfant : valeur du test à la metopirone comparée à celle de la réponse des 17-OH corticostéroïdes plasmatiques au cours de l'hypoglycémie insulinique.

Ann. Endocr. 24 : 881, 1963.

48 - LANDON J., WYNN V., JAMES V.H.T.

The adrenocortical response to insulin-induced hypoglycaemia.

J. Endocr. 27 : 183, 1963.

49 - GREENWOOD F.C., LANDON J., STAMP T.C.B.

The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin. I. In control subjects.

J. Clin. Invest. 45 : 429, 1966.

50 - LANDON J., GREENWOOD F.C., STAMP T.C.B., WYNN V.

The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa.

J. Clin. Invest. 45 : 437, 1966.

51 - BETHGE H., NAHMER D., ZIMMERMANN H.

Der insulin hypoglykämie. Test als funktionspürfung des hypothalamus-hyphophysen. Nebennierenrinden-systems. I. Bei normal personen.

Acta Endocr. 54 : 668, 1967.

52 - BETHGE H., IRMSCHER K., SOLBACH H.G., WINKERMAN W., ZIMMERMANN H., BAYER J.M.

Der insulinhypoglykämie test als funktionsprüfung des hypothalamus-hyphophysen. Nebennierenrinden-systems. II. Bei patienten mit hypothalamischen und hypophysären krankheiten und bei patientinnen mit anorexia nervosa.

Acta Endocr. 54 : 681, 1967.

53 - WYNN V.

The assessment of hypothalamic pituitary adrenocortical function in man.

In : The investigation of hypothalamic pituitary adrenal function (James V.H.T. London J. ed.) Cambridge University Press. 213, 1968.

54 - LARON Z., KARP M., NITZAN M., PERTZELAN A.

The plasma 11-hydroxycorticosteroids response to insulin-induced hypoglycaemia in children and adolescents.

Acta Endocr. 60 : 451, 1969.

55 - BENCZE W.L., ALLEN M.S.

Chemistry and structure activity relationships of amphenone analogues.

J. Med. Pharm. Chem. 1 : 395, 1959.

56 - SPRUNT J.C., BROWNIE M.C.K., HANNAH D.M.

Some aspects of the pharmacology of metyrapone.

Proc. Roy. Soc. Med. 60 : 908, 1967.

57 - MEIKLE A.W., JUBIZ W., WEST C.D., TYLER F.H.

A simple fluorometric method for assay of plasma metyrapone.

J. Lab. Clin. Med. 74 : 515, 1969.

58 - GOLD E.M., DE RAIMONDO V.C., FORSHAM P.H.

Quantitation of pituitary corticotrophin reserve in man by use of an adrenocortical 11β hydroxylase inhibitor (SU-4885).

Metabolism 9 : 3, 1960.

59 - GOLD E.M., KENT J.R., FORSHAM P.H.

Clinical use of a new diagnostic agent, methopyrapone (SU-4885) in pituitary and adrenocortical discorders.

Ann. Intern. Med. 54 : 175, 1961.

60 - DE MOOR P., DELAERE K.

Le test à la métopirone.

Ann. Endocrinol. 26 : 211, 1965.

61 - STROTT C.A., WEST C.D., NAKAGAWO K., KONDO T., TYLER F.H.

Plasma 11 desoxycorticosteroid and ACTH response to metyrapone (plasma metyrapone test).

J. Clin. Endocr. 29 : 6, 1969.

62 - JENKINS J.S., MEAKIN J.W., NELSON H.

Inhibition of adrenal steroid 11 oxygenation in the dog.

Science 128 : 478, 1958.

63 - COPE C.L., DENNIS P.M., PEARSON J.

Some factors determining the adrenal response to metyrapone.

Clin. Sci. 30 : 249, 1966.

64 - VERMEULEN A., VERDONCK G., VAN DER STRAETEN M., DANEELS R.

Evaluation of the efficiency of 11β hydroxylation of 11-desoxycortisol in human subjects.

J. Clin. Endocr. 27 : 365, 1967.

65 - HENKE W.J., DOR R.P.

Plasma and urinary 11-desoxycortico-steroid (11-DOCS) response to metyrapone in pituitary, renal, and hepatic disease.

J. Clin. Endocr. 27 : 1565, 1967.

66 - ARGUELLES A.E.

Comparison of intravenous and oral metyrapone tests performed on the same subjects.

J. Endocr. 37 : 471, 1967.

67 - JUBIZ W., MATSUKURA S., MEIKLE A.W., HARADA G., WEST C.D., TYLER F.H.

Plasma metyrapone, adrenocorticotropic hormone, cortisol and desoxycortisol levels (sequential changes during oral and intravenous metyrapone administration).

Arch. Intern. Med. 125 : 468, 1970.

68 - LIDDLE G.W., ISLAND D., MEADOR L.K.

Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man.

Recent Progr. Hormone Res. 18 : 125, 1962.

69 - VANCE K., REDDY W.J., NELSON D.H., THORN G.W.

Adrenocorticotropic hormone in human plasma.

J. Clin. Invest. 41 : 20, 1962.

70 - CUSHMAN P., WESTERMANN C.D., ATHOS W.J., HILTON J.G.

Increased plasma ACTH-like activity following methopyrapone administration in the dog.

Endocrinology 73 : 529, 1963.

71 - BINOUX M., GIRARD F., MOZZICONACCI P.

Variations de l'activité corticotrope et du cortisol plasmatique au cours du nycthémère et sous l'influence de la métopirone et de l'ACTH.

Sem. Hôp. Ann. Ped. 41 : 466, 1965.

72 - HOLMDAHL Th.

Effects of administration of metopiron and of delivery on human plasma corticotrophin.

Acta Endocrinol. 48 : 581, 1965.

73 - MATSUKURA S.

Clinical studies on adrenocorticotropic (ACTH) hormone in human plasma. Effects of adrenal cortical inhibitor SU 4885 and physical stress on plasma ACTH and the diurnal variation of plasma ACTH.

Endocrinol. Jap. 14: 378, 1967.

74 - DOMINGUEZ O.V., SAMUELS L.T.

Mechanism of inhibition of adrenal steroid 11β hydroxylase by metopyrapone (metopirone).

Endocrinology 73 : 304, 1963.

75 - SHARMA D.C., FORCHIELLI E., DORFMANN R.I.

Inhibition of enzymatic steroid 11β hydroxylation by androgens.

J. Biol. Chem. 238 : 572, 1963.

76 - ERTEL T.J., UNGAR F.

In vitro effect of 2 methyl-1, 2 bis (3 pyridyl)-1-propanone (SU 4885) and NADPH in the mouse adrenal.

Endocrinology 75 : 949, 1964.

77 - WILLIAMSON D.G., O'DONNEL V.G.

Mechanism of metopirone inhibition of a soluble adrenal steroid 11 beta hydroxylase.

Canad. J. Biochem. 45 : 153, 1967.

78 - KRAULIS I.

The reduction of SU 4885 by adrenal glands and other tissues and its inhibition by ACTH.

Canad. J. Biochem. 46 : 463, 1968.

79 - CHART J.J., SHEPPARD H., ALLEN M.J., BENCZE W.L., GAUNT R.

New amphenone analogues as adrenocortical inhibitors.

Experientia 14 : 151, 1958.

80 - ADLIN E.V., CHANNICK B.J.

Effects of prolonged inhibition of 11β hydroxylase in dog.

Endocrinology 78 : 511, 1966.

81 - GOLDMAN A.S.

Experimental model of congenital adrenal cortical hyperplasia produced in utero with an inhibitor of 11β steroid hydroxylase.

J. Clin. Endocr. 27 : 1390, 1967.

82 - LIDDLE G.W., ISLAND G., LANCE E.M., HARRIS A.P.

Al terations of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibitor of 11β hydroxylation.

J. Clin. Endocr. 18 : 906, 1958.

83 - KRIEGER D.T.

Effect of diphenylhydantoïn on pituitary adrenal interrelations.

J. Clin. Endocr. 22 : 490, 1962.

84 - RINNE U.K.

Site of the inhibiting action of diphenyl-hydantoïn on the release of corticotrophin in epileptic patients.

Med. Pharmacol. exp. 17 : 409, 1967.

85 - ASFELDT V.J., BUHL J.

The inhibitory effect of diphenylhydantoin on the feed-back control of corticotrophin release.

Acta endocrinol. 61 : 551, 1969.

86 - SZEBERENYL S., TACCONI M.T., GARATTINI S.

Increased metabolism of metyrapone in rats pretreated with diphenylhydantoin or phenobarbital.

Endocrinology 85 : 575, 1969.

87 - GOLD E.M., KENT J.R., FORSHAM Ph.

Clinical use of a new diagnostic agent metopiron in pituitary and adrenocortical disorders.

Ann. intern. Med. 54 : 175, 1961.

88 - LUMBROSO P.

Methodes d'exploration de l'antéhypophyse.

Gazette méd. de France 72 : 3639, 1965.

89 - BRICAIRE H., JOLY J., MATHIEU DE FOSSEY B.

L'endocrinologie en 1965.

Rev. Praticien 16 : 1481, 1965.

90 - GANS, IDA H., ULSTROM R.A.

Corticotropin production response to methopyrapone.

Am. J. Dis. Child. 104 : 258, 1962.

91 - RICHMOND L., CHAPELL J., CLEVELAND W.W.

Response of children to methopyrapone (metopirone).

J. Pediat. 64 : 381, 1964.

92 - SAYERS M.A., SAYERS G., WOODBURY L.A.

The assay of adrenocorticotrophic hormone by the adrenal ascorbic acid-defletion method.

Endocrinology 42 : 379, 1948.

93 - LIPSCOMB H.E., NELSON D.H.

A sensitive biologic assay for ACTH.

Endocrinology 71 : 13, 1962.

94 - BINOUX M., GIRARD F., PHAM-HUU-TRUNG M.P., MOZZICONACCI P.

Etude de l'activité corticotrope du plasma chez l'enfant normal. Technique et résultats.

Ann. Péd. 41 : 1603, 1965.

95 - BERSON S.A., YALOW R.S.

Radio-immunoassay of ACTH in plasma.

J. Clin. Invest. 47 : 2725, 1968.

96 - LANDON J., GREENWOOD F.C.

Homologous radio-immunoassay for plasma levels of corticotrophin in man.

Lancet 1 : 273, 1968.

97 - DE COURCY C.

A trichloracetic acid reagent for the detection of pregnane-3α, 17α : 20 triols on paper chromatograms.

J. Endocr. 14 : 164, 1956.

98 - GARRIGUES J.C., TROPEA P.F., BOYER J., CODACCIONI J.L., VAGUE J.

Modalités d'action du SU 4885 chez l'homme. Résultats globaux, aspects chromatographiques.

Ann. Endocrinol. 24 : 870, 1963.

99 - HENKE W.J., DOR R.P., JACOBSON M.E.

A test of pituitary reserve utilizing intravenous SU 4885 with a new method of extraction of 11 deoxycorticosteroids.

J. Clin. Endocr. 20 : 1527, 1960.

100 - KAPLAN N.M.

Methopyrapone test in primary hypothyroidism.

J. Clin. Endocr. 25 : 146, 1965.

101 - HENNEN G., PALEMVILLIERS M.

Evolution dans le myxoedeme primitif des taux de cortisol et de 11 desoxycortisol plasmatique libre sous perfusion de métopirone.

C.R. Soc. Biol. 159 : 1020, 1965.

102 - MARTIN M.M., MINTZ D.A.

Effect of altered thyroid function upon adrenocortical ACTH and methopyrapone responsiveness in man.

J. Clin. Endocr. 25 : 20, 1965.

103 - GOLD E.M., SERENA B., COOK S.

The combined estimation of cortisol and 11-desoxycortisol in plasma as Porter-Silber chromogen.

J. Clin. Endocr. 20 : 315, 1960.

104 - GUILLEMANT S., THOMOPOULOS P., DESGREZ P.

Test rapide à la métopirone (SU 4885 Ciba) au moyen de dosages plasmatiques.

Ann. Biol. Clin. 27 : 65, 1969.

105 - JUBIZ W., MEIKLE A.W., WEST C.D., TYLER F.H.

Single-dose metyrapone test.

Arch. Intern. Med. 125 : 472, 1970.

106 - BAULIEU E.E., RAYNAUD J.P., MILGROM E.

Measurement of steroid binding proteins.

Acta Endocr. Suppl. 147 : 104, 1970.

107 - WESTPHAL U.

Preparation and caracteristics of corticosteroid binding globulin (C.B.G., transcortin).

Acta Endocr. Suppl. 147 : 122, 1970.

108 - de MOOR P., HEYNS W.

Cortisol binding affinity of plasma transcortin (C.B.A.) as studied by competitive adsorption.

J. Clin. Endocr. 28 : 1281; 1968.

109 - DAUGHADAY W.H.

Binding of corticosteroids by plasma proteins. III. The binding of corticosteroid and related hormones by human plasma and plasma protein fractions as measured by equilibrium dialysis.

J. Clin. Invest. 37 : 511, 1958.

110 - SLAUNWHITE W.R., SANDBERG A.A.

Transcortine : a corticosteroid binding protein of plasma.

J. Clin. Invest. 38 : 384, 1959.

111 - SLAUNWHITE W.R., SANDBERG A.A.

Analysis of corticosteroids.

Acta Endocr. Suppl. 147 : 144, 1970.

112 - MURPHY B.E.P.

Application of the property of protein binding to the assay of minute quantities of hormones and other substances.

Nature 201 : 679, 1964.

113 - MURPHY B.E.P., ENGELBERG W., PATTEE C.J.

Simple method for the determination of plasma corticoids.

J. Clin. Endocr. 23 : 293, 1963.

114 - MURPHY B.E.P., PATTEE C.J.

Determination of plasma corticoids by competitive protein-binding analysis using gel filtration.

J. Clin. Endocr. 24 : 919, 1964.

115 - DE MOOR P., HEIRWEGH K., HEREMANS J.F., DECLERK-RASKIN M.

Gel filtration and protein binding of corticoids.

J. Clin. Invest. 41 : 816, 1962.

116 - MURPHY B.E.P.

Some studies of the protein-binding of steroids and their application to the routine micro and ultramicro measurement of various steroids in body fluids by competitive protein-binding radioassay.

J. Clin. Endocr. 27 : 973, 1967.

117 - NUGENT C.A., MAYES D.M.

Plasma corticosteroids determined by use of corticosteroid-binding globulin and dextran coated charcoal.

J. Clin. Endocr. 26 : 1116, 1966.

118 - LORAS B., ROUX H., PHILIPPE M.H.

Dosage du cortisol plasmatique et urinaire par liaison compétitive aux protéines.

Ann. Endocr. 31 : 383, 1970.

119 - GUILLEMANT S., THOMOPOULOS P., de GENNES J.L., MALMEJAC A., DESGREZ P.

Determination of 11-deoxycortisol by competitive protein binding.

Ann. Endocr. 31 : 803, 1970.

120 - STROTT C.A., WEST C.D., NAKAGAWA K., KONDO T., TYLER F.H.

Plasma 11-deoxycorticosteroid and ACTH response to metyrapone (plasma metyrapone test).

J. Clin. Endocr. 29 : 6, 1969.

121 - MEIKLE A.W., JUBIZ W., HUTCHINGS M.P., WEST C.D., TYLER F.H.

A simplified metyrapone test with determination of plasma 11-deoxycortisol (metyrapone test with plasma S).

J. Clin. Endocr. 29 : 985, 1969.

122 - PENNY R., BLIZZARD R.M., DAVIS W.T.

Se quential arginine and insulin tolerance tests on the same day.

J. Clin. Endocr. 29 : 1499, 1969.

123 - RAPPAPORT R., BASMACIOGULLARI A., GABILLY D., ROSSELIN G.

Conditions techniques, reproductibilité et limites du dosage du cortisol plasmatique par compétition.

Path. Biol. 19 : 903, 1971.

124 - JENKINS J.

The pituitary-adrenal response to pyrogen.

Proc. Roy. Soc. Med. 60 : 909, 1967.

125 - TUCCI J.R., ESPINER E.A., JAGGER P.I., LAULER D.P., THORN G.W.

Vasopressin in the evaluation of pituitary-adrenal function.

Ann. Int. Med. 69 : 191, 1968.

126 - JACOBS H.S., NABARRO J.D.N.

Tests of hypothalamic pituitary adrenal function in man.

Quaterly J. of Med. 38 : 475, 1969.

127 - KAPLAN N.M.

Assessment of pituitary ACTH secretory capacity with metopirone. II. Comparison with other test.

J. Clin. Endocr. 23 : 953, 1963.

128 - AARSKOG D., BLIZZARD R.M., MIGEON C.J.

Response to methopyrapone (SU 4885) and pyrogen test in idiopathic hypopituitary dwarfism.

J. Clin. Endocr. 25 : 439, 1965.

129 - RAITI S., KOWARSKI A., WEEDON V.V., MIGEON C.J.

Secretion of cortisol, corticostérone and aldosterone in children with hypopituitarism.

Johns Hopkins Med. J. 122 : 229, 1968.

130 - HUBBLE D.

Diagnosis of hypopituitarism in childhood.

Arch. Dis. Childh. 42 : 228, 1967.

131 - KRIEGER D.T., GLICK S., SILVERBERG A., KRIEGER H.P.

A comparative study of endocrine tests in hypothalamic disease. Circadian periodicity of plasma 11 OH CS levels, plasma 11 OH CS and growth hormone response to insulin hypoglycemia and metyrapone responsiveness.

J. Clin. Endocr. 28 : 1589, 1968.

Vu, le Président de Thèse

Professeur ROYER

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur JEROME

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Mr MALLET